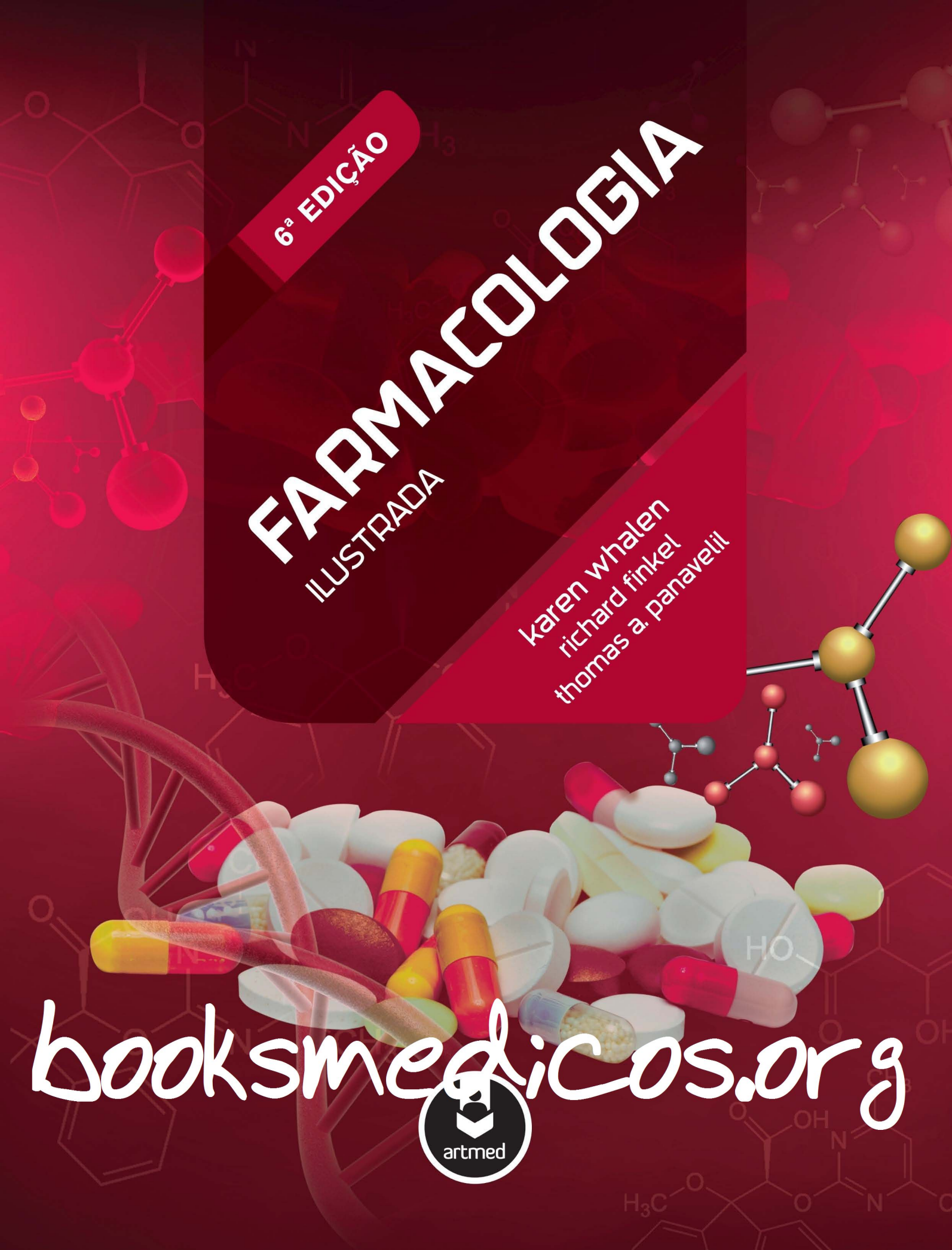
6ª EDIÇÃO

# FARMACOLOGIA
## ILUSTRADA

karen whalen
richard finkel
thomas a. panavelil



booksmedicos.org

artmed

**Nota**

A farmacologia está em constante evolução e, à medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de mudanças na área, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes: por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

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

W552f Whalen, Karen.
Farmacologia ilustrada [recurso eletrônico] / Karen Whalen, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil ; tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. – 6. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2016.

Editado como livro impresso em 2016.
ISBN 978-85-8271-323-5

1. Farmacologia. I. Finkel, Richard. II. Panavelil, Thomas A. III. Título.

CDU 615-028.22

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

6ª EDIÇÃO

# FARMACOLOGIA ILUSTRADA


karen whalen, Pharm.D., BCPS
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

richard finkel, Pharm.D.
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

thomas a. panavelil, Ph.D., MBA
Department of Pharmacology
Nova Southeastern University
College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida



booksmedicos.org


**Tradução e revisão técnica desta edição:**

Augusto Langeloh
Professor aposentado de Farmcologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ICBS/UFRGS).
Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).


Versão impressa
desta obra: 2016

artmed

2016

Obra originalmente publicada sob o título
Lippincott's illustrated reviews: pharmacology, 6th Edition
ISBN 9781469887562
Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

**Colaboraram nesta edição**

Editora: *Mirian Raquel Fachinetto Cunha*

Capa: *Márcio Monticelli* com imagem da edição original

Preparação de originais: *Juliana Lopes Bernardino*

Leitura final: *Maria Edith Amorim Pacheco*

Editoração: *Know-how Editorial*

**Revisor da edição original**

*Ashley Castleberry, Pharm.D., M.A.Ed.*

University of Arkansas for Medical Sciences

College of Pharmacy

Little Rock, Arkansas

**Ilustrações e design gráfico originais:**

*Michael Cooper*

*Cooper Graphic*

www.cooper247.com

*Claire Hess*

*hess2 Design*

*Loisville, Kentucky*

Reservados todos os direitos de publicação à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444– www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

IMPRESSO NO BRASIL
*PRINTED IN BRAZIL*

# Coautores


**Andrew Hendrickson, Pharm.D.**
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

**Angela K. Birnbaum, Ph.D.**
Department of Experimental and Clinical Pharmacology
University of Minnesota
College of Pharmacy
Minneapolis, Minnesota

**Carol Motycka, Pharm.D., BCACP**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Jacksonville, Florida

**Charles A. Peloquin, Pharm.D.**
Department of Pharmacotherapy and
Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Dawn Sollee, Pharm.D., DABAT**
Florida/USVI Poison Information Center
UF Health – Jacksonville
Jacksonville, Florida

**Elizabeth Sherman, Pharm.D.**
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

**Eric Dietrich, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
Colleges of Pharmacy and Medicine
Gainesville, Florida

**Eric Egelund, Pharm.D., Ph.D.**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Jamie Kisgen, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacy
Sarasota Memorial Health Care System
Sarasota, Florida

**Jason Powell, Pharm.D.**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Jeannine M. Conway, Pharm.D., BCPS**
Department of Experimental and Clinical Pharmacology
University of Minnesota
College of Pharmacy
Minneapolis, Minnesota

**Joanna Peris, Ph.D.**
Department of Pharmacodynamics
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Jose A. Rey, Pharm.D., BCPP**
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

**Joseph Spillane, Pharm.D., DABAT**
Department of Pharmacy
UF Health – Jacksonville
Jacksonville, Florida


booksmedicos.org

**Karen Sando, Pharm.D., BCACP**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Karen Whalen, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Katherine Vogel Anderson, Pharm.D., BCACP**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
Colleges of Pharmacy and Medicine
Gainesville, Florida

**Kourtney LaPlant, Pharm.D., BCOP**
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

**Kristyn Mulqueen, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

**Kyle Melin, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacy Practice
University of Puerto Rico
School of Pharmacy
San Juan, Puerto Rico

**Lisa Clayville Martin, Pharm.D.**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Orlando, Florida

**Nathan R. Unger, Pharm.D.**
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Palm Beach Gardens, Florida

**Nicholas Carris, Pharm.D., BCPS**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
Colleges of Pharmacy and Medicine
Gainesville, Florida

**Paige Louzon, Pharm.D., BCOP**
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

**Patrick Cogan, Pharm.D.**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Gainesville, Florida

**Rajan Radhakrishnan, B.S. Pharm., M.S., Ph.D.**
Roseman University of Health Sciences
College of Pharmacy
South Jordan, Utah

**Richard Finkel, Pharm.D.**
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

**Robin Moorman Li, Pharm.D., BCACP**
Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Jacksonville, Florida

**Shawn Anderson, Pharm.D., BCACP**
Department of Pharmacy
North Florida/South Georgia VA Medical Center
Gainesville, Florida

**Sony Tuteja, Pharm.D., BCPS**
Department of Medicine
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

**Thomas A. Panavelil, Ph.D., MBA**
Department of Pharmacology
Nova Southeastern University
College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida

**Thomas B. Whalen, M.D.**
Diplomate, American Board of Anesthesiology
Ambulatory Anesthesia Consultants, PLLC
Gainesville, Florida

**Timothy P. Gauthier, Pharm.D., BCPS (AQ-ID)**
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

**Venkata Yellepeddi, B.S. Pharm, Ph.D.**
Roseman University of Health Sciences
College of Pharmacy
South Jordan, Utah

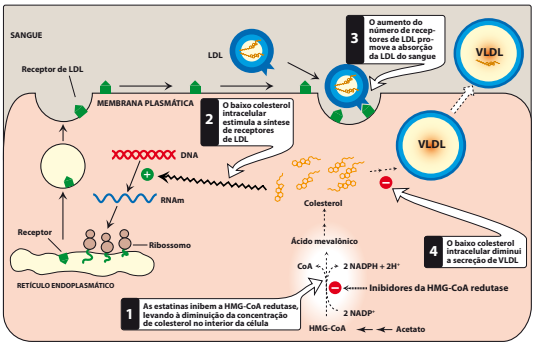
booksmedicos.org

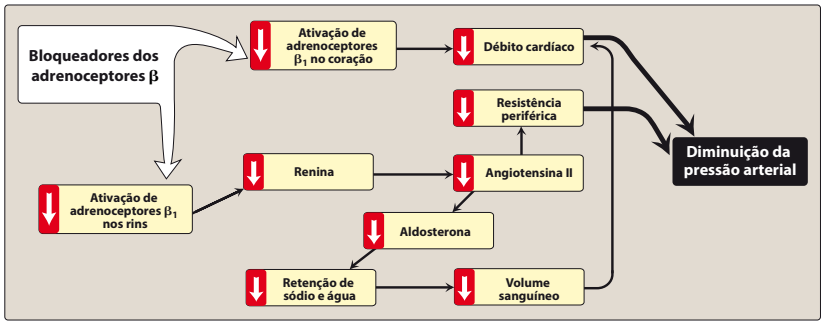
# Prefácio

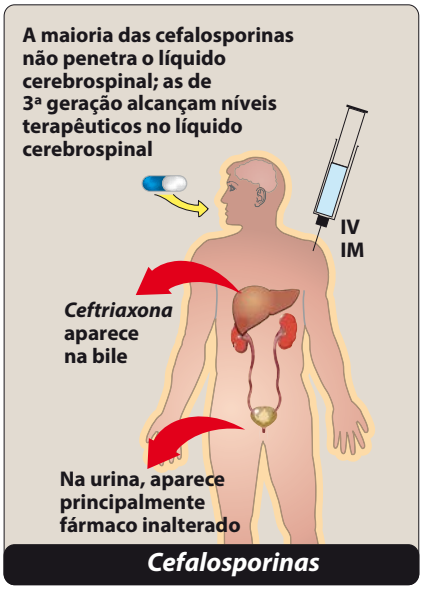
*Farmacologia ilustrada*, 6ª edição, foi totalmente atualizada, reorganizada e ampliada por um grupo de organizadores coordenados por Karen Whalen. Fazem parte deste grupo Richard Finkel, PharmD, organizador também da edição anterior, e Thomas A. Panavelil, Ph.D., MBA, que na edição anterior havia sido um dos revisores dos originais.

Embora totalmente revista e contando com seis novos capítulos, esta obra mantém as características que a tornam ideal para o ensino e a aprendizagem em sala de aula, assim como para aqueles profissionais que buscam uma revisão dos conteúdos da área: utilizando-se de marcadores, o texto é

*As mais de 500 figuras que ilustram o conteúdo são o diferencial de* Farmacologia ilustrada. *Coloridas e esquemáticas, elas facilitam a assimilação de informações complexas, como é o caso dos mecanismos de ação dos fármacos.*

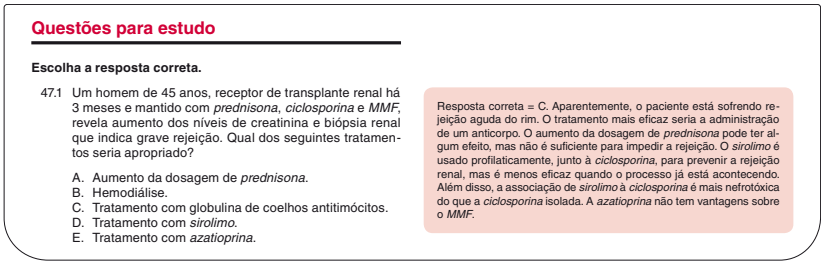



booksmedicos.org

organizado de forma bastante didática, trazendo informações sobre princípios farmacológicos, mecanismos de ação, usos terapêuticos, farmacocinética e efeitos adversos de fármacos. Além de apresentar capítulos sobre os princípios farmacológicos e sobre as diversas classes terapêuticas, o livro reúne também capítulos organizados a partir de distúrbios específicos, como é o caso das doenças neurodegenerativas. E para complementar e tornar a obra ainda mais útil, esta edição conta com seis novos capítulos, os quais abordam temas como fármacos de abuso, obesidade, anti-histamínicos, fármacos destinados ao tratamento de distúrbios urológicos, anemias e distúrbios nos ossos.



**Questões para estudo**

**Escolha a resposta correta.**

47.1 Um homem de 45 anos, receptor de transplante renal há 3 meses e mantido com *prednisona*, *ciclosporina* e *MMF*, revela aumento dos níveis de creatinina e biópsia renal que indica grave rejeição. Qual dos seguintes tratamentos seria apropriado?

A. Aumento da dosagem de *prednisona*.
B. Hemodiálise.
C. Tratamento com globulina de coelhos antitimócitos.
D. Tratamento com *sirolimo*.
E. Tratamento com *azatioprina*.

Resposta correta = C. Aparentemente, o paciente está sofrendo rejeição aguda do rim. O tratamento mais eficaz seria a administração de um anticorpo. O aumento da dosagem de *prednisona* pode ter algum efeito, mas não é suficiente para impedir a rejeição. O *sirolimo* é usado profilaticamente, junto à *ciclosporina*, para prevenir a rejeição renal, mas é menos eficaz quando o processo já está acontecendo. Além disso, a associação de *sirolimo* à *ciclosporina* é mais nefrotóxica do que a *ciclosporina* isolada. A *azatioprina* não tem vantagens sobre o *MMF*.

*As questões de múltipla escolha com respostas comentadas ao final de cada capítulo facilitam a fixação e a revisão dos conteúdos estudados. Ao longo do livro, 380 questões estão disponíveis para você testar e revisar seus conhecimentos.*

Boa leitura e bons estudos!

booksmedicos.org

# Sumário

**UNIDADE I:** Princípios da terapia farmacológica

| | | |
|---|---|---|
| **Capítulo 1:** | Farmacocinética | 1 |
| **Capítulo 2:** | Interações fármaco-receptor e farmacodinâmica | 25 |

**UNIDADE II:** Fármacos que afetam o sistema nervoso autônomo

| | | |
|---|---|---|
| **Capítulo 3:** | O sistema nervoso autônomo | 39 |
| **Capítulo 4:** | Agonistas colinérgicos | 51 |
| **Capítulo 5:** | Antagonistas colinérgicos | 65 |
| **Capítulo 6:** | Agonistas adrenérgicos | 77 |
| **Capítulo 7:** | Antagonistas adrenérgicos | 95 |

**UNIDADE III:** Fármacos que afetam o sistema nervoso central

| | | |
|---|---|---|
| **Capítulo 8:** | Doenças degenerativas | 107 |
| **Capítulo 9:** | Ansiolíticos e hipnóticos | 121 |
| **Capítulo 10:** | Antidepressivos | 135 |
| **Capítulo 11:** | Antipsicóticos | 147 |
| **Capítulo 12:** | Antiepilépticos | 157 |
| **Capítulo 13:** | Anestésicos | 171 |
| **Capítulo 14:** | Opioides | 191 |
| **Capítulo 15:** | Fármacos de abuso | 205 |
| **Capítulo 16:** | Estimulantes do sistema nervoso central | 215 |

**UNIDADE IV:** Fármacos que afetam o sistema cardiovascular

| | | |
|---|---|---|
| **Capítulo 17:** | Anti-hipertensivos | 225 |
| **Capítulo 18:** | Diuréticos | 241 |
| **Capítulo 19:** | Insuficiência cardíaca | 255 |
| **Capítulo 20:** | Antiarrítmicos | 269 |
| **Capítulo 21:** | Antianginosos | 281 |
| **Capítulo 22:** | Anticoagulantes e antiplaquetários | 291 |
| **Capítulo 23:** | Anti-hiperlipêmicos | 311 |


booksmedicos.org

**UNIDADE V:** Fármacos que afetam o sistema endócrino

**Capítulo 24:** Hipófise e tireoide 325
**Capítulo 25:** Antidiabéticos 335
**Capítulo 26:** Estrogênios e androgênios 351
**Capítulo 27:** Hormônios suprarrenais 365
**Capítulo 28:** Obesidade 375

**UNIDADE VI:** Fármacos para outros distúrbios

**Capítulo 29:** Sistema respiratório 381
**Capítulo 30:** Anti-histamínicos 393
**Capítulo 31:** Antieméticos e gastrintestinais 401
**Capítulo 32:** Distúrbios urológicos 415
**Capítulo 33:** Anemia 423
**Capítulo 34:** Distúrbios dermatológicos 431
**Capítulo 35:** Distúrbios nos ossos 441
**Capítulo 36:** Anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos 447

**UNIDADE VII:** Fármacos quimioterápicos

**Capítulo 37:** Princípios do tratamento antimicrobiano 471
**Capítulo 38:** Antimicrobianos inibidores da parede celular 483
**Capítulo 39:** Antimicrobianos inibidores da síntese proteica 499
**Capítulo 40:** Quinolonas, antagonistas do ácido fólico e antissépticos do trato urinário 513
**Capítulo 41:** Antimicobacterianos 525
**Capítulo 42:** Antifúngicos 535
**Capítulo 43:** Antiprotozoários 547
**Capítulo 44:** Anti-helmínticos 561
**Capítulo 45:** Antiviróticos 567
**Capítulo 46:** Anticâncer 587
**Capítulo 47:** Imunossupressores 619

**UNIDADE VIII:** Toxicologia

**Capítulo 48:** Toxicologia clínica 631

**Abreviaturas** 641
**Crédito das figuras** 643
**Índice** 645

booksmedicos.org

UNIDADE I

Princípios da terapia farmacológica

# 1 Farmacocinética

Venkata Yellepeddi

## I. RESUMO

A farmacocinética estuda o que o organismo faz com o fármaco, ao passo que a farmacodinâmica (ver Cap. 2) descreve o que o fármaco faz no organismo. Quatro propriedades farmacocinéticas determinam o início, a intensidade e a duração da ação do fármaco (Fig. 1.1):

- **Absorção:** Primeiro, a absorção desde o local de administração permite a entrada do fármaco (direta ou indiretamente) no plasma.
- **Distribuição:** Segundo, o fármaco pode, então, reversivelmente, sair da circulação sanguínea e distribuir-se nos líquidos intersticial e intracelular.
- **Biotransformação:** Terceiro, o fármaco pode ser biotransformado no fígado ou em outros tecidos.
- **Eliminação:** Finalmente, o fármaco e seus metabólitos são eliminados do organismo na urina, na bile ou nas fezes.

Usando o conhecimento das variáveis farmacocinéticas, os clínicos podem eleger condutas terapêuticas ideais, incluindo via de administração, dosagem, frequência e duração do tratamento.

## II. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A via de administração é determinada primariamente pelas propriedades do fármaco (p. ex., hidro ou lipossolubilidade, ionização) e pelos objetivos terapêuticos (p. ex., necessidade de um início rápido de ação, necessidade de tratamento por longo tempo, ou restrição de acesso a um local específico). As vias principais de administração de fármacos incluem a enteral, a parenteral e a tópica, entre outras.

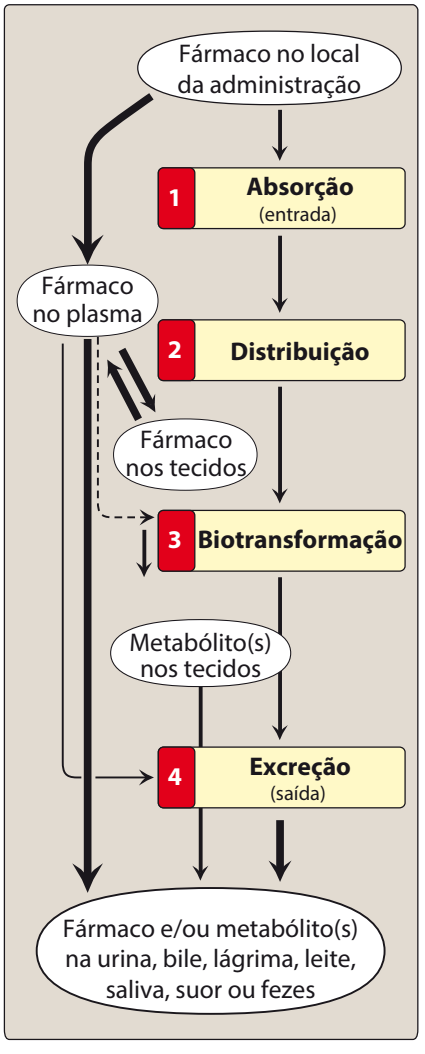



**Figura 1.1**

Representação esquemática de absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

booksmedicos.org

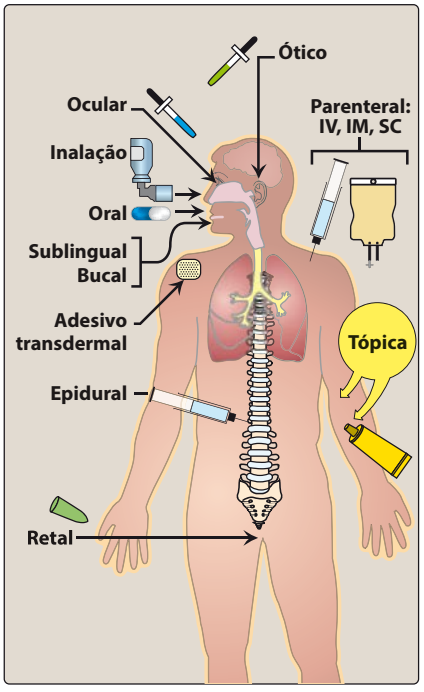



**Figura 1.2**

Vias comumente usadas para a administração de fármacos.
IV, intravenosa; IM, intramuscular; SC, subcutânea.

## A. Enteral

A administração enteral, ou administração pela boca, é o modo mais seguro, comum, conveniente e econômico de administrar os fármacos. O fármaco pode ser deglutido, por via oral, ou pode ser colocado sob a língua (sublingual) ou entre a bochecha e a gengiva (bucal), facilitando a absorção direta na circulação sanguínea.

1. **Oral:** A administração oral oferece várias vantagens. Os fármacos orais são facilmente autoadministrados, e a toxicidade e/ou a dosagem excessiva podem ser neutralizadas com antídotos como o carvão ativado. Porém, as vias envolvidas na absorção oral são as mais complicadas, e o baixo pH do estômago inativa alguns fármacos. Uma ampla variedade de preparações orais é disponibilizada, incluindo preparações revestidas (entéricas) e de liberação prolongada.

   a. **Preparações revestidas (entéricas):** O revestimento entérico é um envoltório químico que protege o fármaco do ácido gástrico, liberando-o, porém, no intestino (menos ácido), onde o envoltório se dissolve e permite a liberação do fármaco. Tais revestimentos são úteis para certos fármacos (p. ex., *omeprazol*) que são instáveis em meio ácido. Fármacos que são irritantes ao estômago, como o *ácido acetilsalicílico*, podem ser formulados com revestimento que vai se dissolver no intestino delgado, preservando, assim, o estômago.

   b. **Preparações de liberação prolongada:** Medicamentos de liberação prolongada (abreviados como LA, longa ação, ou LL, liberação lenta) têm revestimentos ou ingredientes especiais que controlam a liberação do fármaco, permitindo, assim, uma absorção mais lenta e uma duração de ação mais longa. As formulações LA podem ser administradas com menor frequência e podem aumentar a aderência do paciente. Além disso, as formas de LA podem manter as concentrações na faixa terapêutica por um período longo de tempo, em contraste com as formas de liberação imediata, que podem resultar em picos e vales maiores nas concentrações plasmáticas. As formulações LA são vantajosas para os fármacos que têm meia-vida curta. Por exemplo, a meia-vida da *morfina* por via oral é de 2 a 4 horas, e ela precisa ser administrada seis vezes ao dia para proporcionar alívio contínuo da dor. Entretanto, são necessárias apenas duas doses ao usar comprimidos LA. Infelizmente, várias das formulações LA foram desenvolvidas somente para obter uma vantagem comercial sobre os produtos de liberação convencional, em vez de vantagens clínicas comprovadas.

2. **Sublingual e bucal:** A colocação do fármaco sob a língua permite que ele se difunda na rede capilar e, assim, entre diretamente na circulação sistêmica. A administração sublingual tem várias vantagens, incluindo facilidade de administração, absorção rápida, ultrapassagem do ambiente gastrintestinal (GI) hostil e capacidade de evitar a biotransformação de primeira passagem (ver discussão adiante). A via bucal (entre a bochecha e a gengiva) é similar à via sublingual.

## B. Parenteral

A via parenteral introduz o fármaco diretamente na circulação sistêmica. Ela é usada para fármacos que são pouco absorvidos no trato GI (TGI)

booksmedicos.org

(p. ex., *heparina*) e para os que são instáveis no TGI (p. ex., *insulina*). Essa administração também é usada no tratamento do paciente impossibilitado de tomar a medicação oral (paciente inconsciente) ou quando é necessário um início rápido de ação. Além disso, as vias parenterais têm maior biodisponibilidade e não estão sujeitas à biotransformação de primeira passagem ou ao meio GI agressivo. Elas também asseguram o melhor controle sobre a dose real de fármaco administrada ao organismo. Contudo, as vias parenterais são irreversíveis e podem causar dor, medo, lesões teciduais e infecções. As três principais vias de administração parenteral são a intravascular (intravenosa ou intra-arterial), a intramuscular e a subcutânea (Fig. 1.3).

1. **Intravenosa (IV):** A injeção IV é a via parenteral mais comum. Ela é útil para fármacos que não são absorvidos por via oral, como o bloqueador neuromuscular *rocurônio.* A via IV permite um efeito rápido e um grau de controle máximo sobre a quantidade de fármaco administrada. Quando injetada em bólus, toda a dose de fármaco é administrada na circulação sistêmica quase imediatamente. Se for administrado como infusão IV, o fármaco é infundido em um período de tempo maior, resultando em pico de concentração plasmática mais baixo e em aumento da duração do nível do fármaco circulante. A administração IV é vantajosa para fármacos que podem causar irritação quando administrados por outras vias, porque o fármaco se dilui no sangue rapidamente. Porém, diferentemente dos fármacos administrados por via oral, os que são injetados não podem ser retirados por meio de estratégias como a ligação a carvão ativado. A administração IV pode inadvertidamente causar infecção por meio de contaminação no local da injeção. Ela também pode precipitar constituintes do sangue, causar hemólise ou outras reações adversas se for introduzida muito rapidamente ou se alcançar concentrações elevadas. Por isso, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a reações desfavoráveis, e a velocidade de infusão deve ser cuidadosamente controlada.

2. **Intramuscular (IM):** Fármacos administrados por via IM podem estar em soluções aquosas, que são absorvidas rapidamente, ou em preparações especializadas de depósito, que são absorvidas lentamente. As preparações de depósito, com frequência, consistem em uma suspensão do fármaco em um veículo não aquoso, como o polietilenoglicol. À medida que o veículo se difunde para fora do músculo, o fármaco precipita-se no local da injeção. O fármaco então se dissolve lentamente, fornecendo uma concentração sustentada durante um período de tempo prolongado. Exemplos de fármacos de liberação prolongada são o *haloperidol* (ver Cap. 11) e o depósito de medroxiprogesterona (ver Cap. 26).

3. **Subcutânea (SC):** Esta via de administração, como a IM, oferece absorção por difusão simples e é mais lenta do que a via IV. A injeção SC minimiza os riscos de hemólise ou trombose associados à injeção IV e pode proporcionar efeitos lentos, constantes e prolongados. Esta via não deve ser usada com fármacos que causam irritação tissular, porque pode ocorrer dor intensa e necrose. Fármacos administrados comumente por via SC incluem *insulina* e *heparina*.

## C. Outras

1. **Inalação oral:** As vias inalatórias oral e nasal (ver adiante) asseguram a rápida oferta do fármaco através da ampla superfície

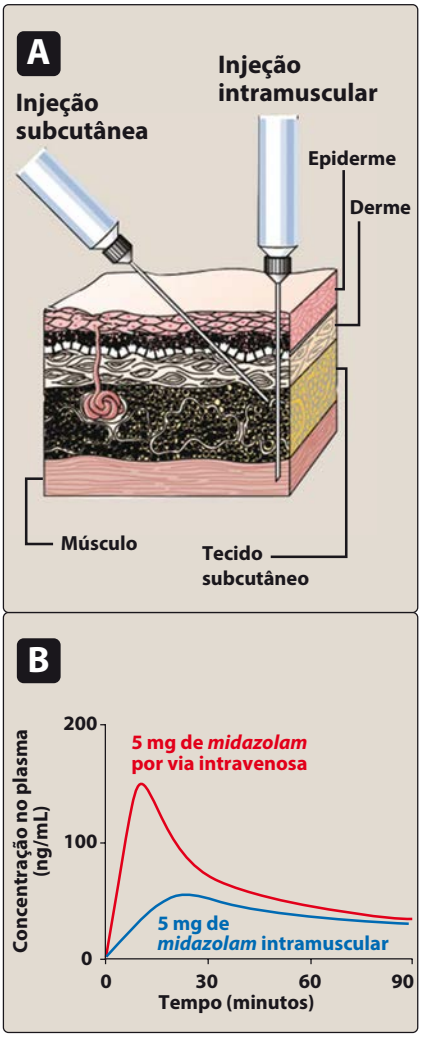



**Figura 1.3**

**A.** Representação esquemática da injeção subcutânea e intramuscular. **B.** Concentração de *midazolam* no plasma após injeção intravenosa e intramuscular.

booksmedicos.org




**Figura 1.4**

**A.** Representação esquemática de um adesivo transcutâneo. **B.** Adesivo transcutâneo de nicotina aplicado no braço.

da membrana mucosa do trato respiratório e do epitélio pulmonar. Os efeitos dos fármacos são quase tão rápidos como os da injeção IV em bólus. Fármacos que são gases (p. ex., alguns anestésicos) e aqueles que podem ser dispersados em aerossol são administrados por inalação. Esta via é particularmente eficaz e conveniente para pacientes com problemas respiratórios (como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica), pois o fármaco é administrado diretamente no local de ação, minimizando, assim, os efeitos sistêmicos. Exemplos de fármacos administrados por inalação incluem os broncodilatadores, como o *salbutamol*, e os corticosteroides, como a *fluticasona*.

2. **Inalação nasal:** Esta via envolve a administração de fármacos diretamente dentro do nariz. Incluem-se os descongestionantes nasais, como a *oximetazolina*, e o corticosteroide anti-inflamatório *furoato de mometasona*. A *desmopressina* é administrada por via intranasal no tratamento do diabetes insípido.

3. **Intratecal e intraventricular:** A barreira hematencefálica retarda ou impede a entrada dos fármacos no sistema nervoso central (SNC). Quando se desejam efeitos locais e rápidos, é necessário introduzir o fármaco diretamente no líquido cerebrospinal. Por exemplo, a *anfotericina B* intratecal é usada no tratamento da meningite criptocócica (ver Cap. 42).

4. **Tópica:** A aplicação tópica é usada quando se deseja um efeito local do fármaco. Por exemplo, o *clotrimazol* em pomada é aplicado diretamente na pele para o tratamento de infecções por fungos.

5. **Transdérmica:** Esta via de administração proporciona efeitos sistêmicos pela aplicação do fármaco na pele, em geral, por meio de um adesivo cutâneo (Fig. 1.4). A velocidade de absorção pode variar de modo acentuado, dependendo das características físicas da pele no local da aplicação e da lipossolubilidade do fármaco. Essa via é usada com mais frequência para a oferta prolongada de fármacos, como o fármaco antianginoso *nitroglicerina*, o antiemético *escopolamina* e os adesivos de *nicotina* usados para facilitar a interrupção do hábito de fumar.

6. **Retal:** Como 50% da drenagem da região retal não passa pela circulação portal, a biotransformação dos fármacos pelo fígado é minimizada com o uso desta via. A vantagem adicional da via retal é evitar a destruição do fármaco no ambiente GI. Ela também é útil se o fármaco provoca êmese, quando administrado por via oral, ou se o paciente já se encontra vomitando ou se está inconsciente. (Nota: a via retal é usada comumente para a administração de antieméticos.) Com frequência, a absorção retal é errática e incompleta, e vários fármacos irritam a mucosa retal. A Figura 1.5 resume as características das vias de administração comuns.

## III. ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

Absorção é a transferência de um fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. A velocidade e a eficiência da absorção dependem do ambiente onde o fármaco é absorvido, das suas características químicas e da via de administração (o que influencia sua biodisponibilidade). Excetuando a via IV, as demais podem resultar em absorção parcial e menor biodisponibilidade.

booksmedicos.org

| VIA DE ADMINISTRAÇÃO | PADRÃO DE ABSORÇÃO | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|---|---|---|---|
| Oral | • Variável; afetada por vários fatores | • Via de administração mais segura e mais comum, conveniente e econômica | • Absorção limitada de alguns fármacos<br>• Os alimentos podem interferir na absorção<br>• É necessária adesão do paciente<br>• Os fármacos podem ser biotransformados antes de serem absorvidos sistemicamente |
| Intravenosa | • A absorção não é necessária | • Pode ter efeitos imediatos<br>• Ideal para dosagens de altos volumes<br>• Adequada para substâncias irritantes e misturas complexas<br>• Valiosa para situações de emergência<br>• Permite a titulação da dosagem<br>• Ideal para fármacos proteicos de alta massa molecular e peptídeos | • Imprópria para substâncias oleosas<br>• A injeção em bolus pode resultar em efeitos adversos<br>• A maioria das substâncias deve ser injetada lentamente<br>• São necessárias técnicas de assepsia estritas |
| Subcutânea | • Depende do diluente do fármaco:<br>– soluções aquosas: imediata;<br>– preparações de depósito: liberação lenta e prolongada | • Adequada para fármacos de liberação lenta<br>• Ideal para algumas suspensões pouco solúveis | • Dor e necrose se o fármaco é irritante<br>• Inadequada para fármacos administrados em volumes elevados |
| Intramuscular | • Depende dos diluentes do fármaco:<br>– soluções aquosas: imediata;<br>– preparações de depósito: liberação lenta e prolongada | • Adequada se o volume é moderado<br>• Adequada para veículos oleosos e certas substâncias irritantes<br>• Preferível à via IV se o paciente deve se autoadministrar | • Afeta certos testes de laboratório (creatinocinase)<br>• Pode ser dolorosa<br>• Pode causar hemorragia intramuscular (evitar durante o tratamento com anticoagulante) |
| Transdérmica (adesivo) | • Lenta e prolongada | • Evita o efeito de primeira passagem<br>• Conveniente e indolor<br>• Ideal para fármacos lipofílicos e que tem baixa biodisponibilidade oral<br>• Ideal para fármacos que são eliminados rapidamente do organismo | • Alguns pacientes são alérgicos aos adesivos, o que pode causar irritação<br>• O fármaco deve ser muito lipofílico<br>• Pode causar atraso no acesso ao local de ação farmacológica<br>• Limitado a fármacos que podem ser tomados em doses pequenas diárias |
| Retal | • Errática e variável | • Evita parcialmente o efeito de primeira passagem<br>• Evita a destruição pela acidez gástrica<br>• Ideal se o fármaco causa êmese<br>• Ideal para pacientes com êmese ou comatosos | • O fármaco pode irritar a mucosa retal<br>• Não é uma via "bem aceita" |
| Inalatória | • Pode ocorrer absorção sistêmica, o que nem sempre é desejado | • A absorção é rápida; pode ter efeitos imediatos<br>• Ideal para gases<br>• É eficaz para pacientes com problemas respiratórios<br>• A dose pode ser titulada<br>• Se o alvo do efeito se localiza nos pulmões: são usadas doses menores comparando com as que se usariam por via oral ou parenteral<br>• Menos efeitos adversos sistêmicos | • Principal via de adictos (o fármaco pode acessar rapidamente o cérebro)<br>• Os pacientes podem ter dificuldade em regular a dose<br>• Alguns pacientes têm dificuldades no uso dos inaladores |
| Sublingual | • Depende do fármaco:<br>– poucos fármacos (p. ex., nitroglicerina) têm absorção sistêmica direta e rápida<br>– a maioria dos fármacos tem absorção incompleta e errática | • Evita o efeito de primeira passagem<br>• Evita a destruição pela acidez gástrica<br>• Mantém a estabilidade do fármaco, porque a saliva tem pH relativamente neutro<br>• Pode causar efeitos farmacológicos imediatos | • Limitada a certos tipos de fármacos<br>• Limitada a fármacos que podem ser tomados em pequenas doses<br>• Pode perder parte do fármaco se deglutido |

**Figura 1.5**

Padrão de absorção, vantagens e desvantagens das vias de administração mais comuns.

booksmedicos.org

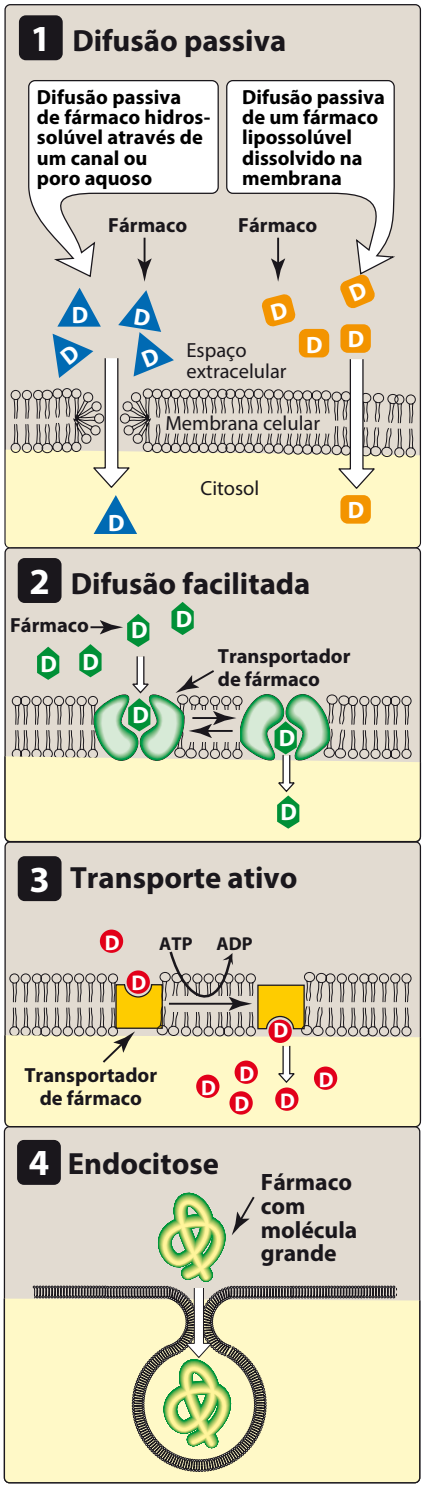



**Figura 1.6**

Representação esquemática de fármacos atravessando a membrana celular.

ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina.

## A. Mecanismos de absorção de fármacos a partir do TGI

Dependendo das propriedades químicas, os fármacos podem ser absorvidos do TGI por difusão passiva, difusão facilitada, transporte ativo ou endocitose (Fig. 1.6).

1. **Difusão passiva:** A força motora da absorção passiva de um fármaco é o gradiente de concentração através da membrana que separa dois compartimentos corporais. Em outros termos, o fármaco se move da região de concentração alta para a de concentração baixa. A difusão passiva não envolve transportador, não é saturável e apresenta baixa especificidade estrutural. A maioria dos fármacos é absorvida por esse mecanismo. Os fármacos hidrossolúveis atravessam as membranas celulares através de canais ou poros aquosos, e os lipossolúveis movem-se facilmente através da maioria das membranas biológicas, devido à sua solubilidade na bicamada lipídica.

2. **Difusão facilitada:** Outros fármacos podem entrar na célula por meio de proteínas transportadoras transmembrana especializadas que facilitam a passagem de moléculas grandes. Essas proteínas transportadoras sofrem alterações conformacionais, permitindo a passagem de fármacos ou moléculas endógenas para o interior da célula, movendo-os de áreas de alta concentração para áreas de baixa concentração. Esse processo é denominado difusão facilitada. Ele não requer energia, pode ser saturado e pode ser inibido por compostos que competem pelo transportador.

3. **Transporte ativo:** Esta forma de entrada de fármacos também envolve transportadores proteicos específicos que atravessam a membrana. Poucos fármacos cujas estruturas se assemelham às de metabólitos de ocorrência natural são transportados através da membrana celular usando esses transportadores proteicos específicos. O transporte ativo dependente de energia é movido pela hidrólise de trifosfato de adenosina. Ele é capaz de mover fármacos contra um gradiente de concentração – ou seja, de uma região com baixa concentração de fármaco para outra com concentração mais elevada. Esse processo é saturável. Os sistemas de transporte ativo são seletivos e podem ser inibidos competitivamente por outras substâncias cotransportadas.

4. **Endocitose e exocitose:** Estes tipos de absorção são usados para transportar fármacos excepcionalmente grandes através da membrana celular. A endocitose envolve o engolfamento de moléculas do fármaco pela membrana e seu transporte para o interior da célula pela compressão da vesícula cheia de fármaco. A exocitose é o inverso da endocitose. Muitas células usam a exocitose para secretar substâncias para fora por um processo similar ao da formação de vesículas. A vitamina $B_{12}$ é transportada através da parede intestinal por endocitose, ao passo que certos neurotransmissores (p. ex., norepinefrina) são armazenados em vesículas intracelulares no terminal nervoso e liberados por exocitose.

## B. Fatores que influenciam a absorção

1. **Efeito do pH na absorção de fármacos:** A maioria dos fármacos é ácido fraco ou base fraca. Fármacos ácidos (HA) liberam um próton ($H^+$), causando a formação de um ânion ($A^-$):

$$HA \leftrightarrows H^+ + A^-$$

booksmedicos.org

As bases fracas ($BH^+$) também podem liberar um $H^+$. Contudo, a forma protonada dos fármacos básicos, em geral, é carregada, e a perda do próton produz a base (B) não ionizada:

$$BH^+ \leftrightarrows B + H^+$$

Um fármaco atravessa a membrana mais facilmente se estiver não ionizado (Fig. 1.7). Assim, para os ácidos fracos, a forma HA não ionizada consegue permear através das membranas, mas o $A^-$ não consegue. Para a base fraca, a forma não ionizada, B, consegue penetrar através das membranas celulares, mas a $BH^+$ protonada não consegue. Por isso, a concentração efetiva da forma permeável de cada fármaco no seu local de absorção é determinada pelas concentrações relativas entre as formas ionizada e não ionizada. A relação entre as duas formas é, por sua vez, determinada pelo pH no local de absorção e pela força do ácido ou base fracos, que é representada pela constante de ionização, o $pK_a$ (Fig. 1.8). (Nota: o $pK_a$ é uma medida da força da interação de um composto com um próton. Quanto menor o $pK_a$ de um fármaco, mais ácido ele é. Ao contrário, quanto maior o $pK_a$, mais básico ele é.) O equilíbrio de distribuição é alcançado quando a forma permeável de um fármaco alcança uma concentração igual em todos os espaços aquosos do organismo.

2. **Fluxo de sangue no local de absorção:** Os intestinos recebem um fluxo de sangue muito maior do que o estômago, de modo que a absorção no intestino é favorecida ante a do estômago. (Nota: o choque reduz drasticamente o fluxo sanguíneo aos tecidos cutâneos, minimizando a absorção de administrações SC.)

3. **Área ou superfície disponível para absorção:** Com uma superfície rica em bordas em escova contendo microvilosidades, o intestino tem uma superfície cerca de 1.000 vezes maior que a do estômago; por isso, a absorção de fármacos pelo intestino é mais eficiente.

4. **Tempo de contato com a superfície de absorção:** Se um fármaco se desloca muito rapidamente ao longo do TGI, como pode ocorrer em uma diarreia intensa, ele não é bem absorvido. Contudo, qualquer retardo no transporte do fármaco do estômago para o intestino reduz a sua velocidade de absorção. (Nota: a presença de

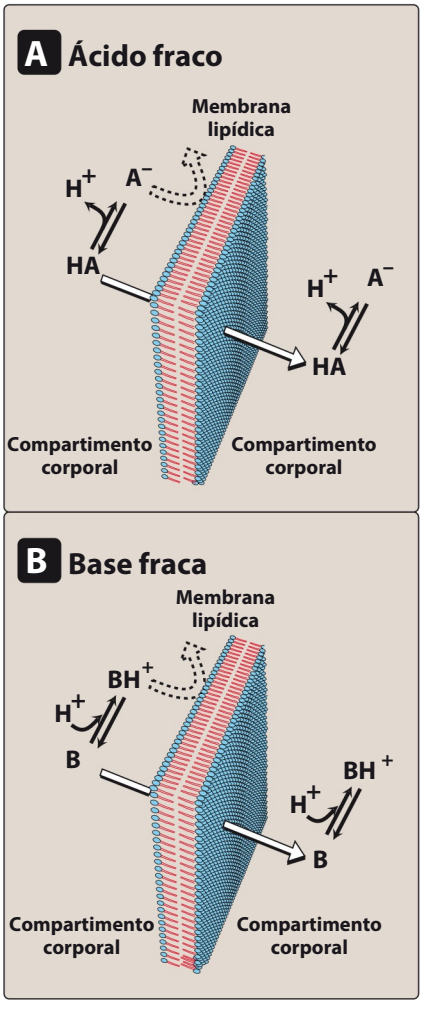



**Figura 1.7**

**A.** Difusão da forma não ionizada de um ácido fraco através da membrana lipídica. **B.** Difusão da forma não ionizada de uma base fraca através da membrana lipídica.

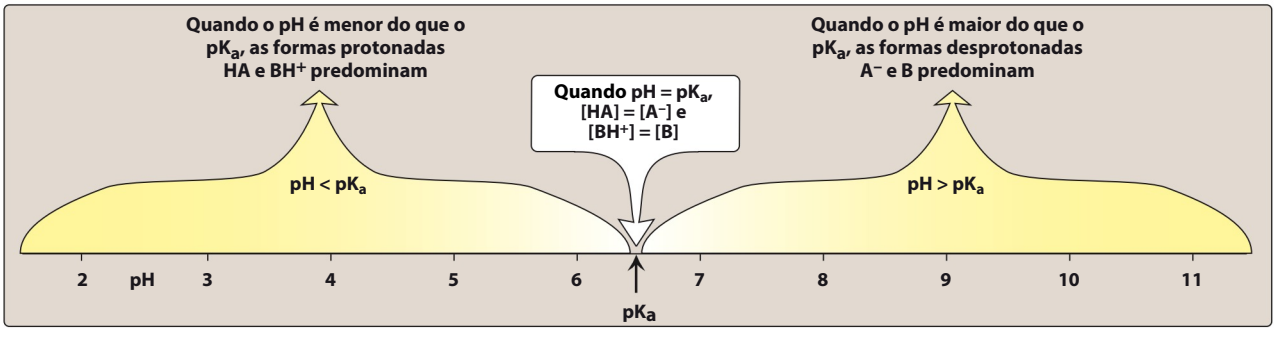



**Figura 1.8**

A distribuição de um fármaco entre sua forma ionizada e não ionizada depende do pH do ambiente e do $pK_a$ do fármaco. Para exemplificar, o fármaco nesta figura foi imaginado com um $pK_a$ de 6,5.

booksmedicos.org

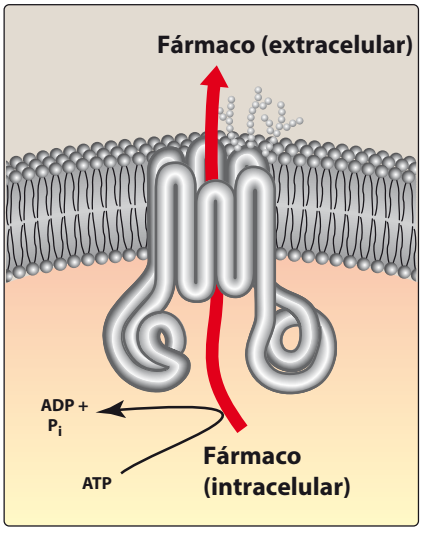



**Figura 1.9**

As seis alças da glicoproteína P através da membrana formam um canal central para o bombeamento de fármacos da célula, dependente de ATP.

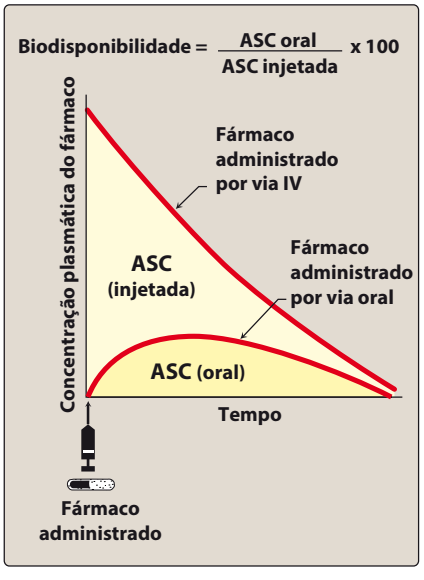



**Figura 1.10**

Determinação da biodisponibilidade de um fármaco.
ASC, área sob a curva; IV, intravenosa.

alimento no estômago dilui o fármaco e retarda o esvaziamento gástrico. Portanto, quando um fármaco é ingerido com o alimento, em geral, é absorvido mais lentamente.)

5. **Expressão da glicoproteína P:** A glicoproteína P é uma proteína transportadora transmembrana responsável pelo transporte de várias moléculas, incluindo fármacos, através da membrana celular (Fig. 1.9). Ela é expressa em tecidos por todo o organismo, incluindo fígado, rins, placenta, intestinos e capilares cerebrais, e está envolvida no transporte de fármacos dos tecidos para o sangue. Ou seja, ela "bombeia" fármacos para fora das células. Assim, nas áreas de expressão elevada, a glicoproteína P diminui a absorção de fármacos. Além de transportar vários fármacos para fora das células, ela também está associada com a resistência a vários fármacos.

## C. Biodisponibilidade

Biodisponibilidade representa a taxa e a extensão com que um fármaco administrado alcança a circulação sistêmica. Por exemplo, se 100 mg de um fármaco são administrados por via oral, e 70 mg desse fármaco são absorvidos inalteradamente, a sua biodisponibilidade é de 0,7, ou 70%. Conhecer a biodisponibilidade é importante para calcular a dosagem de fármaco para vias de administração não IV.

1. **Determinação de biodisponibilidade:** A biodisponibilidade é determinada pela comparação dos níveis plasmáticos do fármaco depois de uma via de administração particular (p. ex., administração oral) com os níveis plasmáticos obtidos por administração IV. Na administração IV, 100% do fármaco entra na circulação rapidamente. Quando o fármaco é administrado por via oral, somente parte da dose aparece no plasma. Considerando a concentração plasmática do fármaco em função do tempo, pode-se mensurar a área sob a curva (ASC). A ASC reflete a extensão da absorção do fármaco. A biodisponibilidade de um fármaco administrado por via oral é a relação da ASC após administração oral com a ASC por administração IV (admitindo que as dosagens oral e IV são equivalentes; Fig. 1.10).

2. **Fatores que influenciam a biodisponibilidade:** Em contraste com a administração IV, que confere 100% de biodisponibilidade, a administração oral de um fármaco envolve frequentemente biotransformação de primeira passagem. A biotransformação, além das características físicas e químicas do fármaco, determina a velocidade e a extensão com que ele alcança a circulação sistêmica.

   a. **Biotransformação hepática de primeira passagem:** Quando um fármaco é absorvido a partir do TGI, primeiro ele entra na circulação portal antes de entrar na circulação sistêmica (ver Fig. 1.11). Se o fármaco é rapidamente biotransformado no fígado ou na parede intestinal durante essa passagem inicial, a quantidade de fármaco inalterado que tem acesso à circulação sistêmica diminui. Isso é denominado biotransformação de primeira passagem. (Nota: a biotransformação de primeira passagem pelo intestino ou fígado limita a eficácia de vários fármacos quando usados por via oral. P. ex., mais de 90% da *nitroglicerina* é destruida durante a biotransformação de primeira passagem. Assim, ela é administrada primariamente por via sublingual ou

booksmedicos.org

transdérmica.) Fármacos com intensa biotransformação de primeira passagem devem ser administrados em dosagem suficiente para assegurar a quantidade necessária de fármaco ativo no local de ação desejado.

**b. Solubilidade do fármaco:** Fármacos muito hidrofílicos são pouco absorvidos, devido à sua impossibilidade de atravessar membranas celulares ricas em lipídeos. Paradoxalmente, fármacos extremamente lipofílicos são também pouco absorvidos, pois são totalmente insolúveis nos líquidos aquosos do organismo e, portanto, não têm acesso à superfície das células. Para que um fármaco seja bem absorvido, ele deve ser basicamente lipofílico, mas ter alguma solubilidade em soluções aquosas. Essa é uma das razões pelas quais vários fármacos são ácidos fracos ou bases fracas.

**c. Instabilidade química:** Alguns fármacos, como a *benzilpenicilina*, são instáveis no pH gástrico. Outros, como a *insulina*, são destruídos no TGI pelas enzimas digestivas.

**d. Natureza da formulação do fármaco:** A absorção do fármaco pode ser alterada por fatores não relacionados com a sua estrutura química. Por exemplo, o tamanho da partícula, o tipo de sal, o polimorfismo cristalino, o revestimento entérico e a presença de excipientes (como os agentes aglutinantes e dispersantes) podem influenciar a facilidade da dissolução e, por isso, alterar a velocidade de absorção.

### D. Bioequivalência

Duas formulações de fármacos são bioequivalentes se elas apresentam biodisponibilidades comparáveis e tempos similares para alcançar o pico de concentração plasmática.

### E. Equivalência terapêutica

Duas formulações são terapeuticamente equivalentes se elas são equivalentes farmacêuticos, isto é, se apresentam a mesma dosagem, contêm a mesma substância ativa e são indicadas pela mesma via de administração, com perfis clínicos e de segurança similares. (Nota: a eficácia clínica com frequência depende da concentração sérica máxima e do tempo necessário [após a administração] para alcançar o pico de concentração. Portanto, dois fármacos que são bioequivalentes podem não ser terapeuticamente equivalentes.)

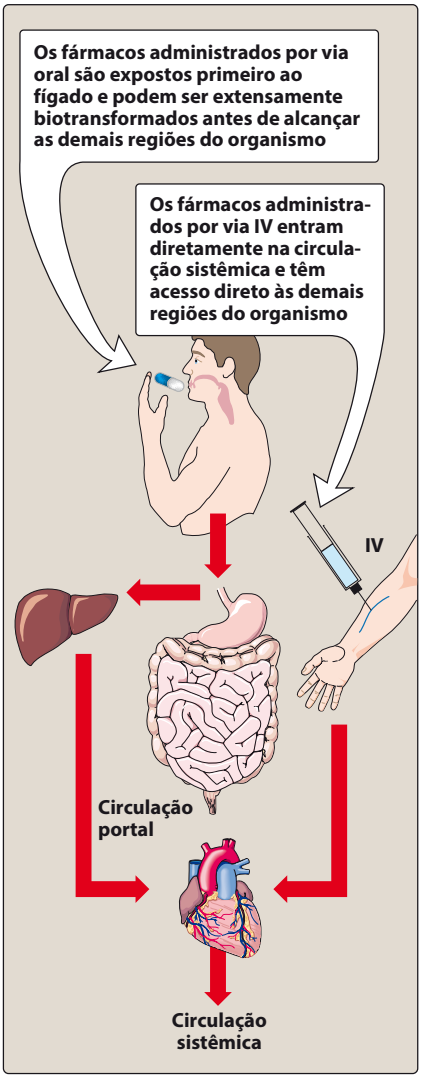



**Figura 1.11**
A biotransformação de primeira passagem pode ocorrer com fármacos administrados por via oral.
IV, intravenosa.

## IV. DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS

Distribuição de fármacos é o processo pelo qual um fármaco reversivelmente abandona o leito vascular e entra no interstício (líquido extracelular) e, então, nas células dos tecidos. Para fármacos administrados por via IV, onde não existe absorção, a fase inicial (isto é, imediatamente após a administração até a rápida queda na concentração) representa a fase de distribuição, na qual o fármaco rapidamente sai da circulação e entra nos tecidos (Fig. 1.12). A passagem do fármaco do plasma ao interstício depende do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo regional, da permeabilidade capilar, do volume do tecido, do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e tissulares e da lipofilicidade relativa do fármaco.

booksmedicos.org

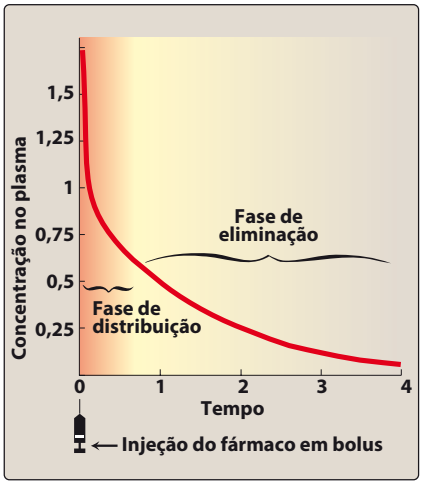



**Figura 1.12**

Concentrações do fármaco no soro após uma injeção única do fármaco. Admite-se que o fármaco se distribui e subsequentemente é eliminado.

## A. Fluxo sanguíneo

A taxa de fluxo de sangue para os capilares dos tecidos varia amplamente. Por exemplo, o fluxo de sangue para os órgãos ricos em vasos (cérebro, fígado e rins) é maior do que para os músculos esqueléticos. O tecido adiposo, a pele e as vísceras têm fluxo sanguíneo ainda menor. A variação no fluxo de sangue explica parcialmente a curta duração da hipnose produzida por um bólus de injeção IV de *propofol* (ver Cap. 13). O elevado fluxo sanguíneo, junto com a elevada lipossolubilidade do *propofol*, permite-lhe distribuição rápida ao SNC e produz anestesia. A subsequente distribuição lenta aos músculos esqueléticos e ao tecido adiposo diminui a concentração plasmática, de modo que a concentração elevada no SNC se reduz, e a consciência é recuperada.

## B. Permeabilidade capilar

A permeabilidade capilar é determinada pela estrutura capilar e pela natureza química do fármaco. A estrutura capilar varia em termos de fração exposta da membrana basal com junções com frestas entre as células endoteliais. No fígado e no baço, uma fração significativa da membrana basal é exposta em razão de os capilares serem descontínuos e grandes, através dos quais podem passar grandes proteínas plasmáticas (Fig. 1.13A). No cérebro, a estrutura capilar é contínua, e não existem frestas (Fig. 1.13B). Para entrar no cérebro, o fármaco precisa passar através das células endoteliais dos capilares do SNC ou ser transportado ativamente. Por exemplo, um transportador específico leva o fármaco *levodopa* para o interior do cérebro. Em contraste, fármacos lipossolúveis entram facilmente no SNC, pois se dissolvem na membrana das células endoteliais. Fármacos ionizados ou polares em geral fracassam tentando entrar no SNC, pois não conseguem passar através das células endoteliais, as quais não apresentam junção com frestas (Fig. 1.13C). Essas células intimamente justapostas formam junções estreitadas que constituem a barreira hematencefática.

## C. Ligação de fármacos a proteínas plasmáticas e dos tecidos

1. **Ligação a proteínas plasmáticas:** A ligação reversível às proteínas plasmáticas fixa os fármacos de forma não difusível e retarda sua transferência para fora do compartimento vascular. A albumina é a principal proteína ligadora e pode atuar como uma reserva de fármaco (à medida que a concentração do fármaco livre diminui, devido à eliminação, o fármaco ligado se dissocia da proteína). Isso mantém a concentração de fármaco livre como uma fração constante do fármaco total no plasma.

2. **Ligação a proteínas dos tecidos:** Vários fármacos se acumulam nos tecidos, levando a concentrações mais elevadas no tecido do que no líquido extracelular e no sangue. Os fármacos podem acumular como resultado da ligação a lipídeos, proteínas ou ácidos nucleicos. Os fármacos também podem ser transportados ativamente aos tecidos. Os reservatórios nos tecidos podem servir de fonte principal de fármaco e prolongar sua ação ou causar toxicidade local ao fármaco (p. ex., a acroleína, metabólito da *ciclofosfamida*, pode causar cistite hemorrágica porque se acumula na bexiga.)

## D. Lipofilicidade

A natureza química do fármaco influencia fortemente a sua capacidade de atravessar membranas celulares. Os fármacos lipofílicos se movem

booksmedicos.org

mais facilmente através das membranas biológicas. Esses fármacos se dissolvem nas membranas lipídicas e permeiam toda a superfície celular. O principal fator que influencia a distribuição do fármaco lipofílico é o fluxo de sangue para aquela área. Em contraste, os fármacos hidrofílicos não penetram facilmente nas membranas celulares e devem passar através de junções com fendas.

## E. Volume de distribuição

O volume de distribuição aparente, $V_d$, é o volume de líquido necessário para conter todo o fármaco do organismo na mesma concentração presente no plasma. O $V_d$ é calculado dividindo-se a dose que alcança a circulação sistêmica pela concentração no plasma no tempo zero ($C_0$):

$$V_d = \frac{\text{quantidade de fármaco no organismo}}{C_0}$$

Embora o $V_d$ não tenha base física ou fisiológica, pode ser útil para comparar a distribuição de um fármaco com os volumes dos compartimentos de água no organismo.

1. **Distribuição no compartimento aquoso do organismo:** Logo que o fármaco entra no organismo, ele tem o potencial de distribuir-se em qualquer um dos três compartimentos funcionalmente distintos de água corporal, ou ser sequestrado em um local celular.

   a. **Compartimento plasmático:** Se um fármaco tem massa molecular muito alta ou liga-se extensamente às proteínas, ele é muito grande para atravessar as fendas dos capilares e, assim, é efetivamente aprisionado dentro do compartimento plasmático (vascular). Como resultado, ele tem um $V_d$ baixo que se aproxima do volume de plasma, ou cerca de 4 L em um indivíduo com 70 kg. A *heparina* (ver Cap. 22) tem esse tipo de distribuição.

   b. **Líquido extracelular:** Se um fármaco apresenta baixa massa molecular, mas é hidrofílico, ele pode passar através das fendas endoteliais dos capilares para o líquido intersticial. Contudo, fármacos hidrofílicos não podem se mover através das membranas celulares lipídicas para entrar no líquido intracelular. Por isso, esses fármacos se distribuem em um volume que é a soma do volume de plasma com a água intersticial, os quais, juntos, constituem o líquido extracelular (cerca de 20% da massa corpórea, ou 14 L em uma pessoa com 70 kg). Os antimicrobianos aminoglicosídeos (ver Cap. 39) mostram esse tipo de distribuição.

   c. **Água corporal total:** Se um fármaco apresenta baixa massa molecular e é lipofílico, ele pode se mover para o interstício através das fendas e também passar através das membranas celulares para o líquido intracelular. Esses fármacos se distribuem em um volume de cerca de 60% da massa corporal, ou cerca de 42 L em uma pessoa com 70 kg. O *etanol* tem este $V_d$.

2. **Volume de distribuição aparente:** Um fármaco raramente se associa de forma exclusiva a um único compartimento de água corporal. Ao contrário, a maioria dos fármacos se distribui em vários compartimentos, com frequência ligando-se avidamente a componentes

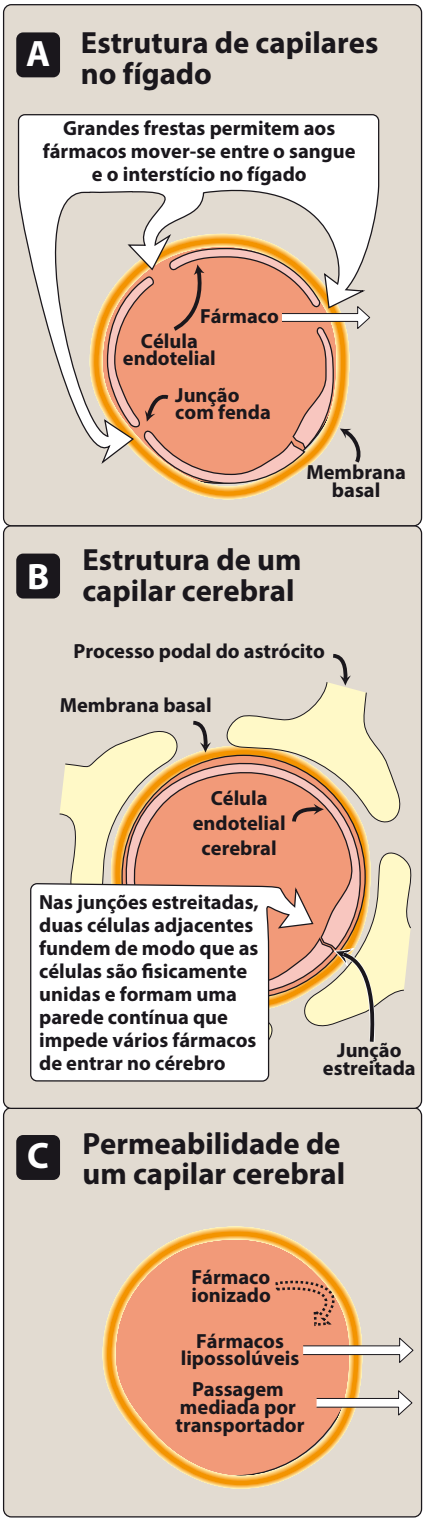



**Figura 1.13**
Corte transversal de capilares hepáticos e cerebrais.

booksmedicos.org

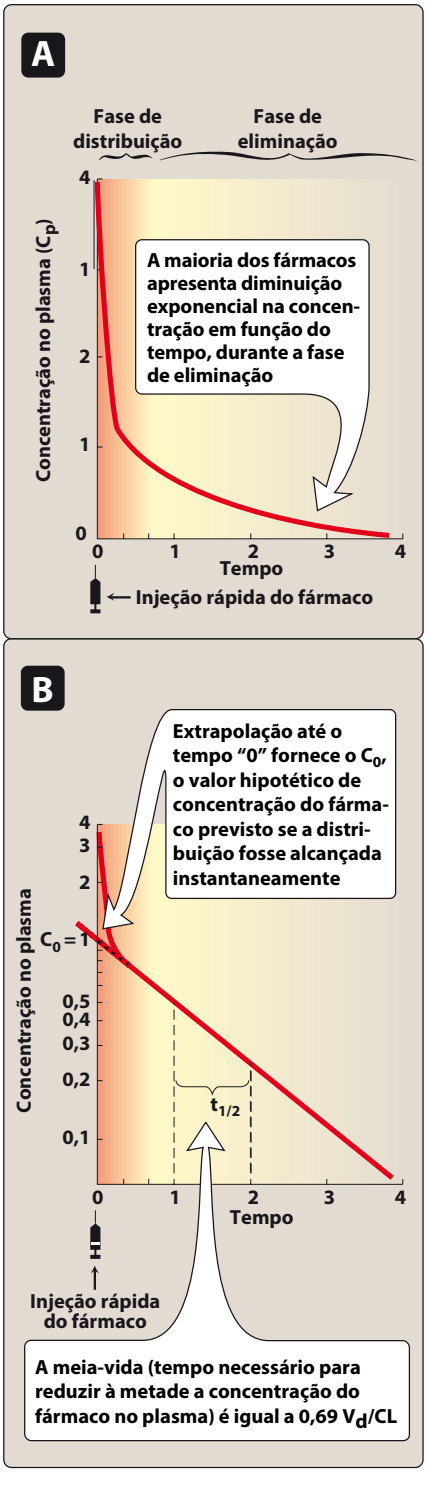



**Figura 1.14**
Concentrações do fármaco no plasma após uma injeção única de um fármaco no tempo zero. **A.** Os dados de concentração foram lançados em uma escala linear. **B.** Os dados de concentração foram lançados em uma escala logarítmica.

celulares – como lipídeos (abundantes em adipócitos e membranas celulares), proteínas (abundantes no plasma e nas células) e ácidos nucleicos (abundantes no núcleo das células). Por essa razão, o volume no qual o fármaco se distribui é denominado volume de distribuição aparente ($V_d$). O $V_d$ é uma variável farmacocinética útil para calcular a dose de carga de um fármaco.

3. **Determinação do $V_d$:** Como a depuração do fármaco geralmente é um processo de primeira ordem, pode-se calcular o $V_d$. A primeira ordem considera que uma fração constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo. Este processo pode ser analisado de modo mais fácil lançando-se em um gráfico o log da concentração do fármaco no plasma ($C_{plasma}$) em relação ao tempo (Fig. 1.14). A concentração do fármaco no plasma pode ser extrapolada para o tempo zero (o momento da injeção IV) no eixo Y, para determinar $C_0$, que é a concentração que teria sido alcançada se a fase de distribuição tivesse ocorrido instantaneamente. Isso permite o cálculo do $V_d$ da seguinte maneira:

$$V_d = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Por exemplo, se 10 mg de um fármaco são injetados em um paciente, e a concentração plasmática extrapolada para o tempo zero ($C_0$) é igual a 1 mg/L (do gráfico na Fig. 1.14B), então $V_d$ = 10 mg / 1 mg/L = 10 L.

4. **Efeito de $V_d$ na meia-vida ($t_{1/2}$) do fármaco:** O $V_d$ tem influência importante na meia-vida do fármaco, pois a sua eliminação depende da quantidade de fármaco ofertada ao fígado ou aos rins (ou outro órgão onde ocorra a biotransformação) por unidade de tempo. A oferta de fármaco aos órgãos de eliminação depende não só do fluxo sanguíneo, como também da fração de fármaco no plasma. Se o fármaco tem um $V_d$ elevado, a maior parte do fármaco está no espaço extraplasmático e indisponível para os órgãos excretores. Portanto, qualquer fator que aumente o $V_d$ pode aumentar a meia-vida e prolongar a duração de ação do fármaco. (Nota: um valor de $V_d$ excepcionalmente elevado indica considerável sequestro do fármaco em algum tecido ou compartimento do organismo.)

## V. DEPURAÇÃO DE FÁRMACOS POR MEIO DA BIOTRANSFORMAÇÃO

Logo que o fármaco entra no organismo começa o processo de eliminação. As três principais vias de eliminação são biotransformação hepática, eliminação biliar e eliminação urinária. Juntos, esses processos de eliminação diminuem exponencialmente a concentração no plasma. Ou seja, uma fração constante do fármaco presente é eliminada por unidade de tempo (Fig. 1.14A). A maioria dos fármacos é eliminada de acordo com uma cinética de primeira ordem, embora alguns, como o ácido acetilsalicílico em doses altas, sejam eliminados de acordo com cinética de ordem zero ou não linear. A biotransformação gera produtos com maior polaridade, que facilita a eliminação. A depuração (*clearance* – CL) estima a quantidade de fármaco depurada do organismo por unidade de tempo. A CL total é uma estimativa composta que reflete todos os mecanismos de eliminação do fármaco e é calculada pela seguinte equação:

booksmedicos.org

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

onde t½ é a meia-vida de eliminação, $V_d$ é o volume de distribuição aparente, e 0,693 é a constante log natural. A meia-vida do fármaco é usada com frequência para medir a CL do fármaco porque, para vários fármacos, $V_d$ é uma constante.

## A. Cinética da biotransformação

1. **Cinética de primeira ordem:** A transformação metabólica dos fármacos é catalisada por enzimas, e a maioria das reações obedece à cinética de Michaelis-Menten:

$$v = \text{velocidade de biotransformação do fármaco} = \frac{V_{máx}\,[C]}{K_m + [C]}$$

Na maioria das situações clínicas, a concentração do fármaco, [C], é muito menor do que a constante de Michaelis, $K_m$, e a equação se reduz para:

$$v = \text{velocidade de biotransformação} = \frac{V_{máx}\,[C]}{K_m}$$

Isto é, a velocidade de biotransformação do fármaco é diretamente proporcional à concentração do fármaco livre, e é observada uma cinética de primeira ordem (Fig. 1.15). Isso indica que uma fração constante do fármaco é biotransformada por unidade de tempo (isto é, a cada meia-vida, a concentração se reduz em 50%). A cinética de primeira ordem também é referida como cinética linear.

2. **Cinética de ordem zero:** Com poucos fármacos, como o ácido acetilsalicílico, o *etanol* e a *fenitoína*, as doses são muito grandes. Por isso, [C] é muito maior do que $K_m$, e a equação de velocidade se torna a seguinte:

$$V = \text{velocidade de biotransformação do fármaco} = \frac{V_{máx}\,[C]}{[C]} = V_{máx}$$

A enzima é saturada pela concentração elevada de fármaco livre, e a velocidade da biotransformação permanece constante no tempo. Isso é denominado cinética de ordem zero (também denominado de cinética não linear). Uma quantidade constante de fármaco é biotransformada por unidade de tempo. A velocidade de eliminação é constante e independe da concentração do fármaco.

## B. Reações da biotransformação de fármacos

Os rins não conseguem eliminar os fármacos lipofílicos de modo eficiente, pois estes facilmente atravessam as membranas celulares e são reabsorvidos nos túbulos contorcidos distais. Por isso, os fármacos lipossolúveis sao primeiramente biotransformados no fígado em substâncias mais polares (hidrofílicas), usando dois grupos gerais de reações, denominados fase I e fase II (Fig. 1.16).

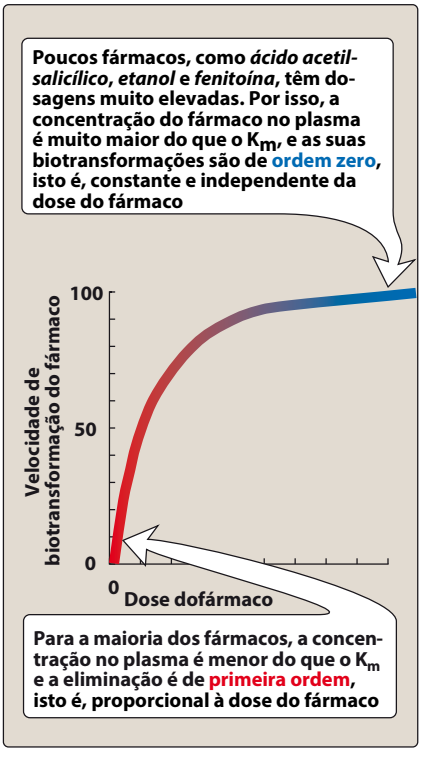



**Figura 1.15**
Efeitos da dose do fármaco na velocidade da sua biotransformação.

booksmedicos.org

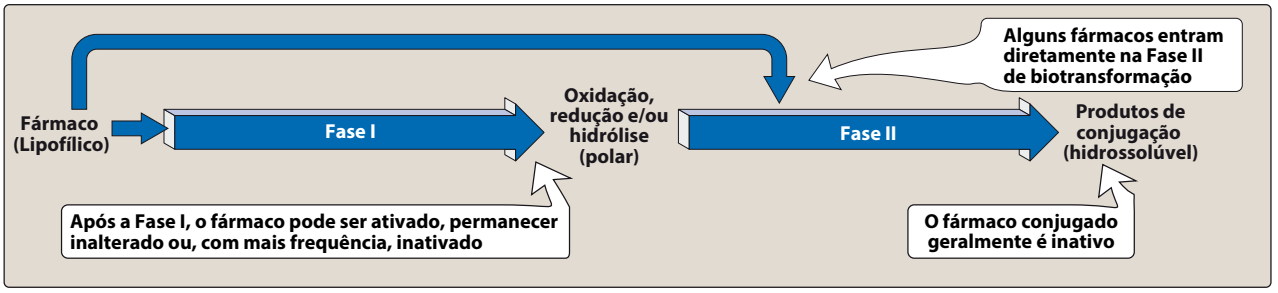



**Figura 1.16**
Biotransformação dos fármacos.

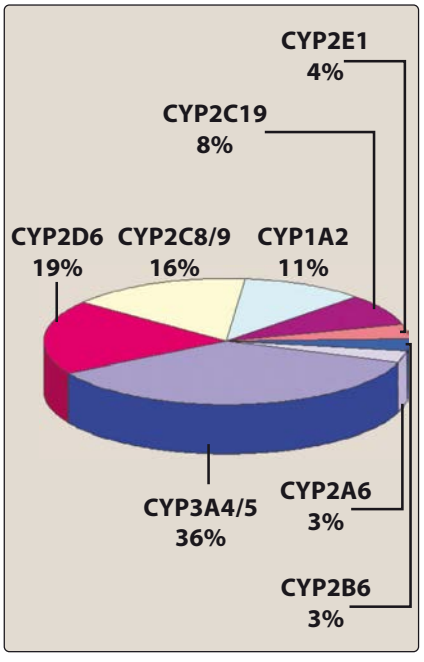



**Figura 1.17**
Contribuição relativa das isoformas de citocromos P450 (CYP) na biotransformação de fármacos.

1. **Fase I:** As reações de fase I convertem fármacos lipofílicos em moléculas mais polares, introduzindo ou desmascarando um grupo funcional polar, como –OH ou –NH2. As reações de fase I em geral envolvem redução, oxidação ou hidrólise. A biotransformação de fase I pode aumentar ou diminuir a atividade farmacológica, ou ainda não ter efeito sobre ela.

   a. **Reações de fase I utilizando o sistema P450:** As reações de fase I envolvidas com maior frequência na biotransformação de fármacos são catalisadas pelo sistema citocromo P450 (também denominado oxidases microssomais de função mista). O sistema P450 é importante para a biotransformação de vários compostos endógenos (como esteroides, lipídeos) e para a biotransformação de substâncias exógenas (xenobióticos). O citocromo P450, designado como CYP, é uma superfamília de isoenzimas contendo heme presentes na maioria das células, mas principalmente no fígado e no TGI.

      1) **Nomenclatura:** O nome da família é indicado pelo algarismo arábico que segue a sigla CYP, e a letra maiúscula designa a subfamília; por exemplo, CYP3A (Fig. 1.17). Um segundo algarismo indica a isoenzima específica, como em CYP3A4.

      2) **Especificidade:** Como há vários genes diferentes que codificam múltiplas enzimas, há várias isoformas P450 diferentes. Essas enzimas têm a capacidade de modificar um grande número de substratos estruturalmente distintos. Além disso, um fármaco individual pode ser substrato para mais de uma isoenzima. Quatro isoenzimas são responsáveis pela ampla maioria das reações catalisadas pelo P450: CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9 e CYP1A2 (Fig. 1.17). Quantidades consideráveis de CYP3A4 são encontradas na mucosa intestinal, respondendo pela biotransformação de primeira passagem de fármacos como a *clorpromazina* e o *clonazepam*.

      3) **Variabilidade genética:** As enzimas P450 exibem considerável variabilidade genética entre indivíduos e grupos raciais. Variações na atividade de P450 podem alterar a eficácia dos fármacos e o risco de efeitos adversos. A CYP2D6, em particular, revela polimorfismo genético. Mutações na CYP2D6 resultam em capacidade muito baixa de biotransformar substratos. Algumas pessoas, por exemplo,

booksmedicos.org

não obtêm benefício do analgésico opiáceo *codeína*, porque não têm a enzima CYP2D6 que o ativa. Polimorfismos similares foram caracterizados para a subfamília CYP2C. Por exemplo, o *clopidogrel* tem a advertência de que os pacientes que são maus biotransformadores pela CYP2C19 têm maior incidência de eventos cardiovasculares (p. ex., choque ou infarto do miocárdio) quando usam esse fármaco. O *clopidogrel* é um pró-fármaco, e a ativação pela CYP2C19 é necessária para convertê-lo no metabólito ativo. Embora a CYP3A4 exiba uma variabilidade entre indivíduos maior que 10 vezes, nenhum polimorfismo foi identificado para essa isoenzima P450.

4) **Indutores:** As enzimas dependentes de CYP450 são um alvo importante de interações farmacocinéticas de fármacos. Uma dessas interações é a indução de isoenzimas CYP-específicas. Xenobióticos (substâncias químicas que não são produzidas nem deveriam estar presentes normalmente no organismo, como poluentes ambientais) podem induzir a atividade dessas enzimas. Certos fármacos (p. ex., *fenobarbital*, *rifampicina* e *carbamazepina*) são capazes de aumentar a síntese de uma ou mais isoenzimas CYP. Isso resulta no aumento da biotransformação de fármacos e pode levar a reduções significativas nas concentrações plasmáticas dos fármacos biotransformados por essas isoenzimas CYP, com concomitante redução do efeito farmacológico. Por exemplo, a *rifampicina*, um fármaco antituberculose (ver Cap. 41), diminui de modo significativo a concentração plasmática dos inibidores de HIV protease, diminuindo, assim, sua capacidade de suprimir a replicação do HIV. A *erva-de-são-joão* é um fitoterápico amplamente usado e é um indutor potente da CYP3A4. Várias interações com fármacos são relatadas devido ao uso simultâneo da *erva-de-são-joão*. A Figura 1.18 lista alguns dos mais importantes indutores para isoenzimas CYP representativas. As consequências do aumento da biotransformação de fármacos incluem 1) menor concentração do fármaco no plasma; 2) menor atividade do fármaco, se o metabólito é inativo; 3) aumento da atividade, se o metabólito é ativo; e 4) redução do efeito terapêutico do fármaco.

5) **Inibidores:** A inibição da atividade das isoenzimas CYP é uma fonte importante de interações de fármacos que leva a efeitos adversos graves. A forma mais comum de inibição é pela competição pela mesma isoenzima. Alguns fármacos, contudo, são capazes de inibir reações das quais nem são substratos (p. ex., *cetoconazol*), provocando interações. Numerosos fármacos são capazes de inibir uma ou mais vias de biotransformação CYP-dependente da *varfarina*. Por exemplo, o *omeprazol* é um inibidor importante de três das isoenzimas CYP responsáveis pela biotransformação da *varfarina*. Se os dois fármacos são tomados juntos, a concentração plasmática de *varfarina* aumenta, levando ao aumento do efeito anticoagulante e do risco de sangramentos. (Nota: os inibidores CYP mais importantes são *eritromicina, cetoconazol e ritonavir*, pois inibem várias isoenzimas CYP.) Substâncias naturais também podem inibir a biotransformação de fármacos inibindo a CYP3A4. Por exemplo, o suco de toranja (*grapefruit*) inibe a CYP3A4 e leva a concentrações mais altas e/ou maior potencial de efeitos tóxicos de fármacos, tais como

**Isoenzima CYP2C9/10**

| SUBSTRATOS COMUNS | INDUTORES |
|---|---|
| *Varfarina* | *Fenobarbital* |
| *Fenitoína* | *Rifampicina* |
| *Ibuprofeno* | |
| *Tolbutamida* | |

**Isoenzima CYP2D6**

| SUBSTRATOS COMUNS | INDUTORES |
|---|---|
| *Desipramina* | Nenhum* |
| *Imipramina* | |
| *Haloperidol* | |
| *Propanolol* | |

**Isoenzima CYP3A4/5**

| SUBSTRATOS COMUNS | INDUTORES |
|---|---|
| *Carbamazepina* | *Carbamazepina* |
| *Ciclosporina* | *Dexametasona* |
| *Eritromicina* | *Fenobarbital* |
| *Nifedipino* | *Fenitoína* |
| *Verapamil* | *Rifampicina* |

**Figura 1.18**

Algumas isoenzimas citocromo P450 representativas.
CYP, citocromo P. *Diferentemente da maioria das outras enzimas CYP450, a CYP2D6 não é muito suscetível à indução enzimática.

booksmedicos.org

*nifedipina*, *claritromicina* e *sinvastatina,* que são biotransformados por esse sistema.

b. **Reações de fase I que não envolvem o sistema P450:** Essas reações incluem a oxidação de aminas (p. ex., oxidação de catecolaminas ou histamina), a desidrogenação do álcool (p. ex., oxidação do etanol), as esterases (p. ex., biotransformação do ácido acetilsalicílico no fígado) e a hidrólise (p. ex., *procaína*).

2. **Fase II:** Esta fase consiste em reações de conjugação. Se o metabólito resultante da fase I é suficientemente polar, ele pode ser excretado pelos rins. Contudo, vários metabólitos de fase I continuam muito lipofílicos para serem excretados. Uma reação subsequente de conjugação com um substrato endógeno – como ácido glicurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou aminoácido – produz um composto polar em geral mais hidrossolúvel e terapeuticamente inativo. Uma exceção notável é o glicuronídeo-6-morfina, que é mais potente do que a morfina. A glicuronidação é a reação de conjugação mais comum e mais importante. (Nota: os fármacos que possuem um grupo –OH, $–NH_2$ ou –COOH podem entrar diretamente na fase II e ser conjugados sem uma reação de fase I prévia.) O fármaco conjugado altamente polar é então excretado pelos rins ou pela bile.

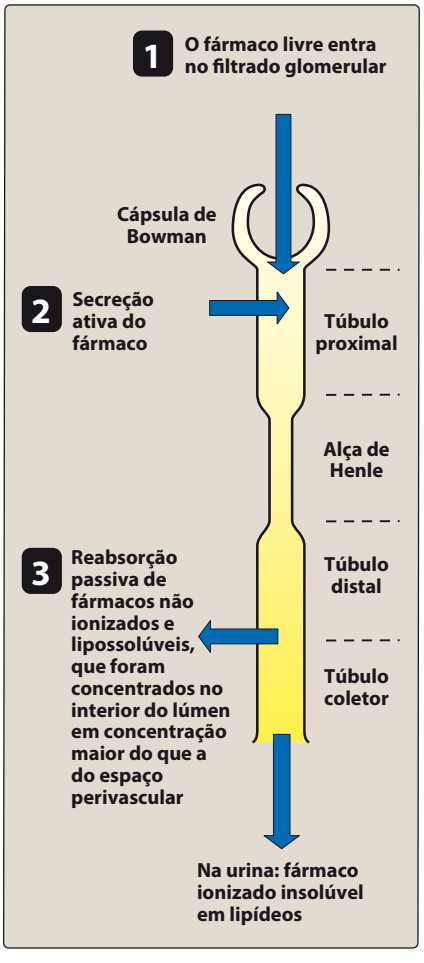



**Figura 1.19**
Eliminação de fármacos pelos rins.

## VI. DEPURAÇÃO DE FÁRMACOS PELOS RINS

Os fármacos devem ser suficientemente polares para serem eliminados do organismo. A saída do fármaco do organismo ocorre por numerosas vias, sendo a eliminação na urina por meio dos rins a mais importante. Pacientes com disfunção renal podem ser incapazes de excretar os fármacos, ficando sujeitos ao risco de acumulá-los e apresentar efeitos adversos.

### A. Eliminação renal dos fármacos

A eliminação de fármacos pelos rins na urina envolve os processos de filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva.

1. **Filtração glomerular:** Os fármacos chegam aos rins pelas artérias renais, que se dividem para formar o plexo capilar glomerular. O fármaco livre (não ligado à albumina) difunde-se através das fendas capilares para o espaço de Bowman como parte do filtrado glomerular (Fig. 1.19). A velocidade de filtração glomerular (VFG) em geral é de 125 mL/min, mas pode diminuir significativamente na doença renal. A lipossolubilidade e o pH não influenciam a passagem dos fármacos para o filtrado glomerular. Contudo, variações na VFG e a ligação dos fármacos às proteínas afetam esse processo.

2. **Secreção tubular proximal:** Os fármacos que não foram transferidos para o filtrado glomerular saem dos glomérulos através das arteríolas eferentes, que se dividem formando um plexo capilar ao redor do lúmen no túbulo proximal. A secreção ocorre primariamente nos túbulos proximais por dois mecanismos de transporte ativo que exigem energia: um para ânions (p. ex., formas desprotonadas de ácidos fracos) e outro para cátions (p. ex., formas protonadas de bases fracas). Cada um desses sistemas de transporte apresenta baixa especificidade e pode transportar vários compostos. Assim, pode ocorrer competição entre fármacos pelos transportadores em cada um dos sistemas. (Nota: prematuros e recém-nascidos não têm esse mecanismo secretor tubular

booksmedicos.org

completamente desenvolvido e, assim, podem reter certos fármacos no filtrado glomerular.)

3. **Reabsorção tubular distal:** Enquanto o fármaco se desloca em direção ao túbulo contorcido distal, sua concentração aumenta e excede à do espaço perivascular. O fármaco, se for neutro, pode difundir-se para fora do lúmen, retornando à circulação sistêmica. A manipulação do pH da urina, para aumentar a fração ionizada do fármaco no lúmen, pode ser feita para minimizar a retrodifusão e, assim, aumentar a depuração de um fármaco indesejável. Como regra geral, ácidos fracos podem ser eliminados alcalinizando a urina, ao passo que a eliminação de bases fracas pode ser aumentada por acidificação da urina. Esse processo é denominado prisão iônica. Por exemplo, um paciente apresentando dose excessiva de *fenobarbital* (um ácido fraco) pode receber *bicarbonato*, que alcaliniza a urina e mantém o fármaco ionizado, diminuindo, assim, a sua reabsorção.

4. **Papel da biotransformação de fármacos:** A maioria dos fármacos é lipossolúvel e, sem modificação química, se difundiria para fora do lúmen tubular renal quando a sua concentração no filtrado se tornasse maior do que a do espaço perivascular. Para minimizar essa reabsorção, os fármacos são modificados basicamente no fígado em substâncias mais polares por meio das reações de fase I e fase II (descritas anteriormente). Os conjugados polares ou ionizados são incapazes de difundir para fora do lumen renal (Fig. 1.20).

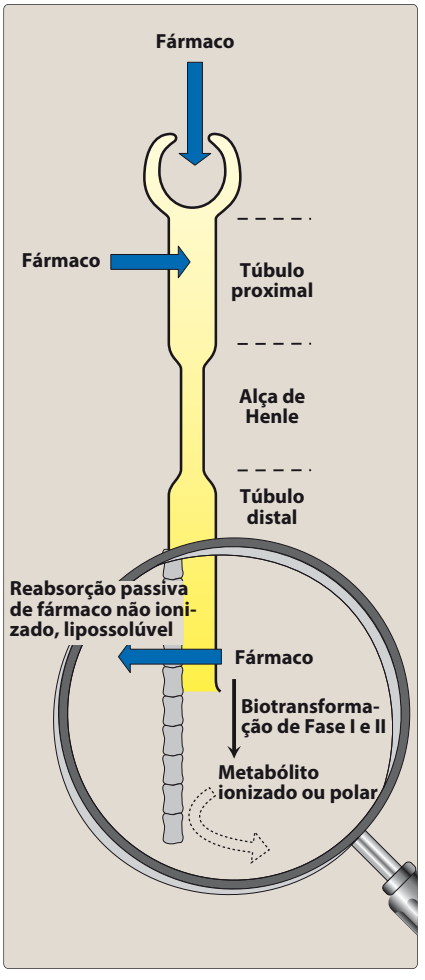



**Figura 1.20**
Efeito da biotransformação de fármacos na reabsorção no túbulo distal.

## VII. DEPURAÇÃO POR OUTRAS VIAS

A depuração de fármacos pode ocorrer também por intestinos, bile, pulmões, leite, entre outros. Os fármacos que não são absorvidos após administração oral ou fármacos que são secretados diretamente para os intestinos ou na bile são eliminados com as fezes. Os pulmões estão envolvidos primariamente na eliminação dos gases anestésicos (p. ex., *isoflurano*). A eliminação de fármacos no leite pode expor a criança lactente aos medicamentos e/ou seus metabólitos ingeridos pela mãe, e é uma fonte potencial de efeitos indesejados na criança. A excreção da maioria dos fármacos no suor, na saliva, nas lágrimas, nos pelos e na pele ocorre em pequena extensão. A depuração corporal total e a meia-vida do fármaco são variáveis importantes da sua depuração, sendo usadas para otimizar o tratamento medicamentoso e minimizar a toxicidade.

### A. Depuração corporal total

A depuração corporal total (sistêmica), $CL_{total}$, é a soma de todas as depurações dos órgãos biotransformadores e eliminadores. Os rins, frequentemente, são os principais órgãos de eliminação. O fígado também contribui na depuração dos fármacos por meio da biotransformação e/ou excreção na bile. A depuração total é calculada usando-se a seguinte equação:

$$CL_{total} = CL_{hepática} + CL_{renal} + CL_{pulmonar} + CL_{outras}$$

em que $CL_{hepática} + CL_{renal}$ geralmente são as mais importantes.

### B. Situações clínicas que alteram a meia-vida do fármaco

Quando o paciente apresenta uma anormalidade que altera a meia-vida do fármaco, são necessários ajustes na dosagem. Pacientes que podem apresentar aumento da meia-vida de fármacos são aqueles que têm 1)

booksmedicos.org

diminuição do fluxo de sangue renal ou hepático (p. ex., choque cardiogênico, insuficiência cardíaca ou hemorragia); 2) diminuição na capacidade de extrair o fármaco do plasma (p. ex., doença renal); e 3) diminuição da biotransformação (p. ex., quando outros fármacos concomitantes inibem a biotransformação, ou na insuficiência hepática, como na cirrose). Nesses pacientes, pode ser necessário diminuir a dosagem ou aumentar o tempo entre as dosificações. Em contraste, a meia-vida de um fármaco pode ser reduzida aumentando o fluxo sanguíneo hepático, diminuindo a ligação às proteínas ou aumentando a biotransformação. Isso pode exigir dosagens maiores ou dosificações mais frequentes.

## VIII. ESQUEMAS E OTIMIZAÇÃO DAS DOSAGENS

Para iniciar o tratamento medicamentoso, o clínico deve selecionar a via de administração, a dosagem e o intervalo das dosificações apropriado. A escolha do regime terapêutico depende de vários fatores do paciente e do fármaco, incluindo quão rápido este deve alcançar os níveis terapêuticos. O regime então é refinado ou otimizado para maximizar as vantagens e minimizar os efeitos adversos.

### A. Regimes de infusão contínua

O tratamento pode consistir em uma dose simples do fármaco, por exemplo, uma dose única de um fármaco indutor do sono, como o *zolpidem*. Mais comumente, os fármacos são administrados continuamente seja como infusão IV ou em doses fixas orais e em intervalos constantes (p. ex., um comprimido cada 4 h). A administração contínua ou repetida resulta em acúmulo do fármaco até alcançar um estado de equilíbrio. A concentração de equilíbrio é alcançada quando a velocidade de eliminação é igual à de administração, de modo que a concentração no plasma e nos tecidos fique relativamente constante.

1. **Concentração plasmática do fármaco após infusão IV:** Com a administração IV contínua, a velocidade de entrada do fármaco no organismo é constante. A maioria dos fármacos exibe eliminação de primeira ordem, isto é, uma fração constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo. Portanto, a velocidade de eliminação do fármaco aumenta proporcionalmente com o aumento da concentração no plasma. Ao iniciar a infusão IV contínua, a concentração do fármaco no plasma aumenta até alcançar um estado de equilíbrio (a velocidade de eliminação se iguala à de administração). Nesse momento, a concentração plasmática do fármaco permanece constante.

   a. **Influência da velocidade de infusão do fármaco na concentração do estado de equilíbrio:** A concentração plasmática no estado de equilíbrio ($C_{ss}$) é diretamente proporcional à velocidade de infusão. Por exemplo, se a velocidade de infusão é duplicada, o $C_{ss}$ duplica (Fig. 1.21). Além disso, a $C_{ss}$ é inversamente proporcional à depuração do fármaco. Assim, qualquer fator que diminui a depuração, como doença hepática ou renal, aumenta a $C_{ss}$ de um fármaco infundido (admitindo que a $V_d$ permaneça constante). Fatores que aumentam a depuração, como o aumento da biotransformação, diminuem a $C_{ss}$.

   b. **Tempo necessário para alcançar a concentração de equilíbrio do fármaco:** A concentração de um fármaco aumenta desde zero, no início da infusão, até alcançar o nível de equilíbrio $C_{ss}$ (Fig. 1.21). A constante de velocidade para alcançar o

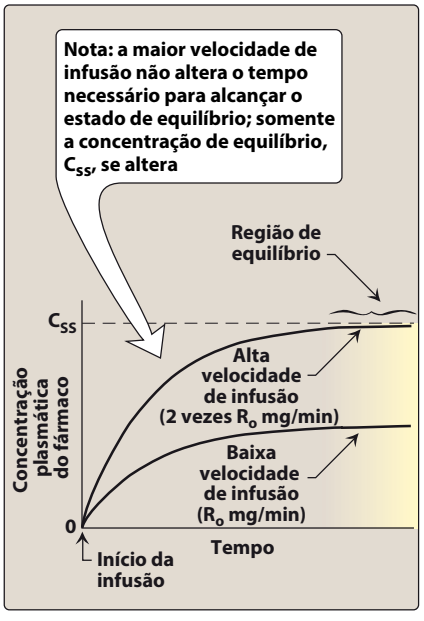



**Figura 1.21**

Efeito da velocidade de infusão na concentração de equilíbrio do fármaco no plasma.
Ro, velocidade de infusão do fármaco; $C_{ss,}$ concentração de equilíbrio do fármaco.

booksmedicos.org

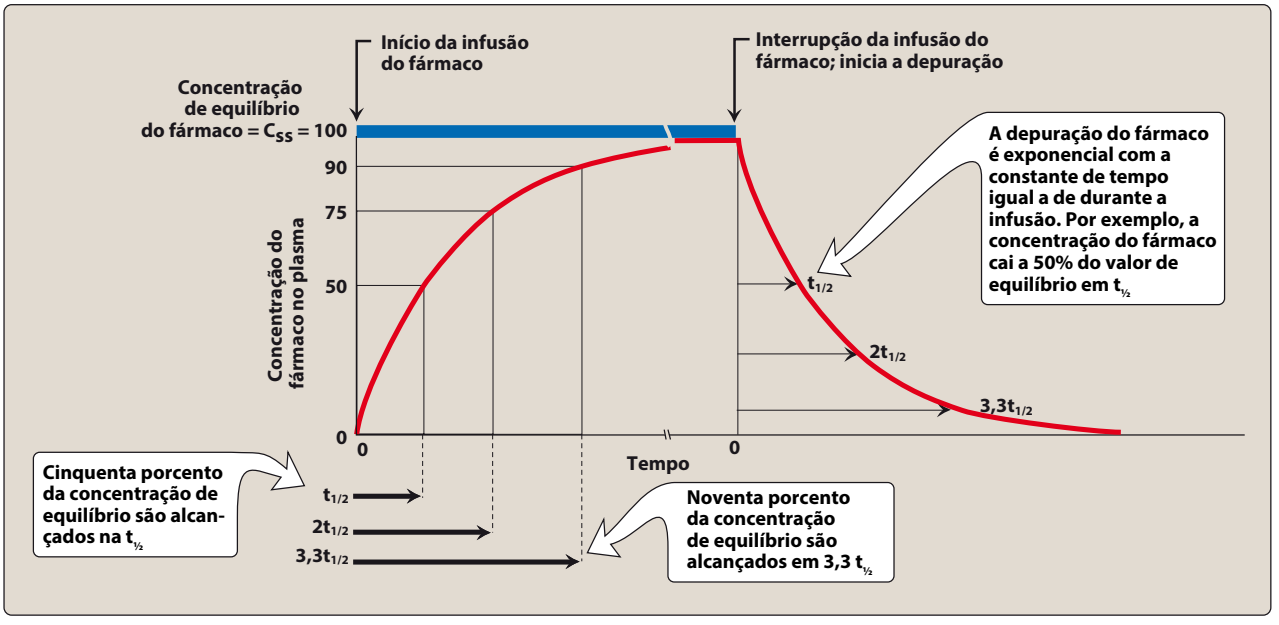



**Figura 1.22**

Velocidade para alcançar a concentração de equilíbrio de um fármaco no plasma após infusão intravenosa.

estado de equilíbrio é a constante de velocidade para a eliminação corporal total do fármaco. Assim, 50% da $C_{ss}$ do fármaco, observada após o tempo decorrido entre a infusão (t), é igual a t½, em que t½ é o tempo necessário para que a concentração do fármaco se altere em 50%. Após outra meia-vida, a concentração do fármaco alcança 75% da $C_{ss}$ (Fig. 1.22). A concentração do fármaco é de 87,5% da $C_{ss}$ após 3 meias-vidas, e 90% em 3,3 meias-vidas. Assim, o fármaco alcança o estado de equilíbrio em cerca de 4-5 meias-vidas.

O único determinante da velocidade que faz com que o fármaco alcance o estado de equilíbrio é o t½, e essa velocidade é influenciada somente pelos fatores que afetam a meia-vida. A velocidade para alcançar o estado de equilíbrio não é afetada pela velocidade de infusão. Quando a infusão é interrompida, a concentração plasmática do fármaco diminui até zerar com a mesma trajetória temporal observada para alcançar o equilíbrio (Fig. 1.22).

## B. Regimes de doses fixas/intervalo de tempo fixo

A administração de um fármaco por doses fixas, em vez de infusão contínua, com frequência é mais conveniente. Contudo, doses fixas de medicações IV ou orais administradas em intervalos fixos resultam em flutuações tempo-dependentes nos níveis de fármaco circulante, diferindo do aumento contínuo da concentração do fármaco observada na infusão contínua.

1. **Injeções IV múltiplas:** Quando um fármaco é administrado repetidamente a intervalos regulares, a concentração plasmática aumenta até alcançar um estado de equilíbrio (Fig. 1.23). Como a maioria dos fármacos é administrada em intervalos mais curtos do que cinco meias-vidas e é eliminada exponencialmente com o tempo, algum fármaco da primeira dose permanece no organismo no momento em que a segunda dose é administrada, algum fármaco da

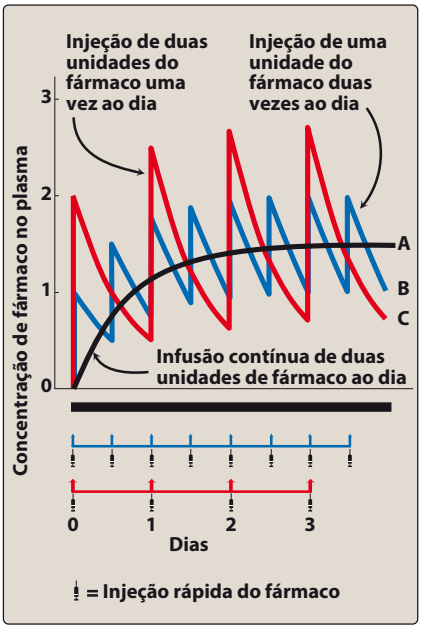



**Figura 1.23**

Concentração plasmática prevista para um fármaco administrado por infusão. **A.** Duas injeções diárias. **B.** Ou uma injeção diária. **C.** O modelo considera a rápida homogeneização em um compartimento corporal simples e uma meia-vida de 12 horas.

booksmedicos.org

segunda dose permanece no momento da terceira dose, e assim por diante. Portanto, o fármaco acumula até que, dentro do intervalo de dosagens, a velocidade de eliminação do fármaco se iguala à velocidade de administração – isto é, até que seja alcançado o estado de equilíbrio.

a. **Efeitos da frequência de dosagem:** Com administração repetida em intervalos regulares, a concentração do fármaco no plasma oscila ao redor da média. Doses menores e intervalos mais curtos diminuem a amplitude das flutuações na concentração do fármaco. Contudo, a $C_{ss}$ não é afetada pela frequência de dosagem (admitindo que a dose diária total administrada é a mesma) nem pela velocidade em que o estado de equilíbrio é alcançado.

b. **Exemplos de obtenção de equilíbrio usando diferentes regimes de dosagens:** A curva B da Figura 1.23 mostra a quantidade de fármaco no organismo quando uma unidade de um fármaco é administrada por via IV e repetida em intervalos de tempo que correspondem à meia-vida do fármaco. Ao final do primeiro período de dosagem, permanece 0,5 unidade de fármaco da primeira dose quando a segunda é administrada. Ao final do segundo intervalo de dosagem, 0,75 unidade está presente quando a terceira dose é administrada. A quantidade mínima de fármaco remanescente durante o intervalo de dosagem progressivamente se aproxima do valor de uma unidade, enquanto o valor máximo alcança progressivamente duas unidades logo após a administração. Por isso, no equilíbrio, uma unidade de fármaco se perde no intervalo das dosagens, o que é compensado exatamente pela velocidade de administração. Ou seja, a "taxa de entrada" é igual à "taxa de saída". Como na infusão IV, 90% do valor de equilíbrio é alcançado em 3,3 meias-vidas.

2. **Administrações orais múltiplas:** Os fármacos administrados a pacientes externos são, em sua maioria, medicações orais tomadas uma, duas ou três vezes ao dia. Ao contrário da injeção IV, a absorção dos fármacos administrados por via oral pode ser lenta, e sua concentração plasmática é influenciada tanto pela velocidade de absorção quanto pela velocidade de eliminação (Fig. 1.24).

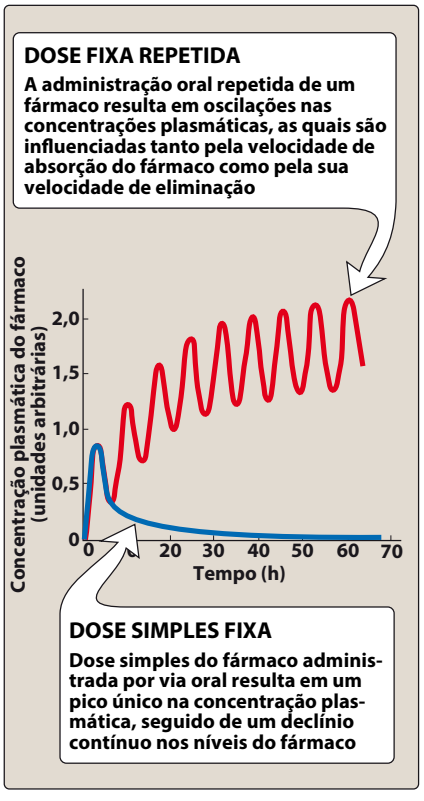



**Figura 1.24**

Concentrações plasmáticas previstas para um fármaco obtidas por administrações orais repetidas.

## C. Otimização da dose

O objetivo do tratamento com fármacos é alcançar e manter a concentração dentro da janela terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Com titulação cuidadosa, a maioria dos fármacos permite alcançar esse objetivo. Se a janela terapêutica (ver Cap. 2) do fármaco é estreita (p. ex., *digoxina*, *varfarina* e *ciclosporina*), deve-se ter cautela extra na seleção do regime de dosagem, e monitorar os níveis do fármaco pode ajudar a manter a faixa terapêutica. Regimes de fármacos são administrados como doses de manutenção. Se for desejado efeito rápido, pode ser necessária dose de carga. Para fármacos com faixa terapêutica definida, a concentração é mensurada para ajustar a dosagem e a frequência, de modo a obter e manter os níveis desejados.

1. **Dose de manutenção:** Os fármacos em geral são administrados para manter a $C_{ss}$ na janela terapêutica. São necessárias 4-5 meias-vidas para um fármaco alcançar a $C_{ss}$. Para alcançar uma dada concentração, são importantes a velocidade de administração e a velocidade de eliminação do fármaco. A velocidade de dosificação pode ser determinada conhecendo-se a concentração desejada no

booksmedicos.org

plasma ($C_{plasma}$), a depuração (CL) do fármaco da circulação sistêmica e a fração (F) absorvida (biodisponibilidade):

$$\text{Velocidade de dosificação} = \frac{(\text{Cplasma desejada})\ (\text{CL})}{F}$$

2. **Dose de ataque:** Às vezes, é necessário alcançar os níveis no plasma rapidamente (p. ex., em infecções graves ou arritmias). Portanto, uma dose de ataque (ou dose de carga) do fármaco é administrada para alcançar com rapidez os níveis plasmáticos desejados, seguida de uma dose de manutenção para manter o estado de equilíbrio (Fig. 1.27). Em geral, a dose de ataque pode ser calculada da seguinte maneira:

$$\text{Dose de ataque} = (V_d) \times (\text{concentração plasmática de equilíbrio desejada}) / F$$

Para infusão IV, cuja biodisponibilidade é 100%, a equação é:

$$\text{Dose de ataque} = (V_d) \times (\text{concentração plasmática de equilíbrio desejada})$$

Doses de ataque podem ser administradas como dose única ou em uma série de doses. As desvantagens das doses de ataque são o aumento do risco de toxicidade e a necessidade de um tempo maior para a concentração no plasma diminuir caso se alcance uma concentração excessiva. A dose de ataque é mais útil para fármacos que têm meia-vida relativamente longa. Sem uma dose de ataque inicial, esses fármacos precisam de maior tempo para atingir o valor terapêutico que corresponde ao nível de equilíbrio.

3. **Dose de ajuste:** A quantidade de fármaco administrada em uma dada condição é estimada com base em um "paciente médio". Essa conduta negligencia a variabilidade entre pacientes nas variáveis farmacocinéticas, como depuração e $V_d$, que são muito significativas em alguns casos. O conhecimento dos princípios farmacocinéticos é útil para ajustar dosagens e otimizar o tratamento em certos pacientes. Monitorar o tratamento farmacológico e correlacioná-lo com os benefícios clínicos constitui outra ferramenta para individualizar o tratamento.

Ao determinar o ajuste da dosagem, o $V_d$ pode ser usado para calcular a quantidade de fármaco necessária para obter a concentração plasmática desejada. Por exemplo, admita que a insuficiência cardíaca do paciente não esteja bem controlada devido ao nível plasmático inadequado de *digoxina*. Suponha que a concentração de *digoxina* no plasma é $C_1$, e a concentração desejada é $C_2$, uma concentração maior. O cálculo seguinte pode ser usado para determinar quanta *digoxina* deverá ser administrada para levar o nível de $C_1$ até $C_2$.

$(V_d)(C_1)$ = quantidade de fármaco inicialmente presente no organismo

$(V_d)(C_2)$ = quantidade de fármaco necessária no organismo para obter a concentração plasmática desejada

A diferença entre os dois valores é a dose necessária para igualar $V_d\ (C_2 - C_1)$.

A Figura 1.26 mostra a evolução temporal da concentração do fármaco quando o tratamento é iniciado e quando a dose é alterada.

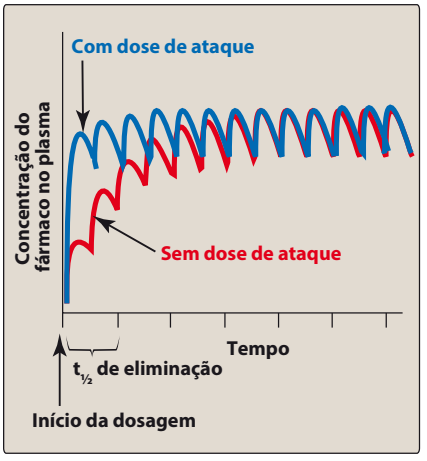



**Figura 1.25**

Acúmulo de um fármaco administrado por via oral sem a dose de ataque e com uma dose de ataque oral única administrada em t=0.

booksmedicos.org

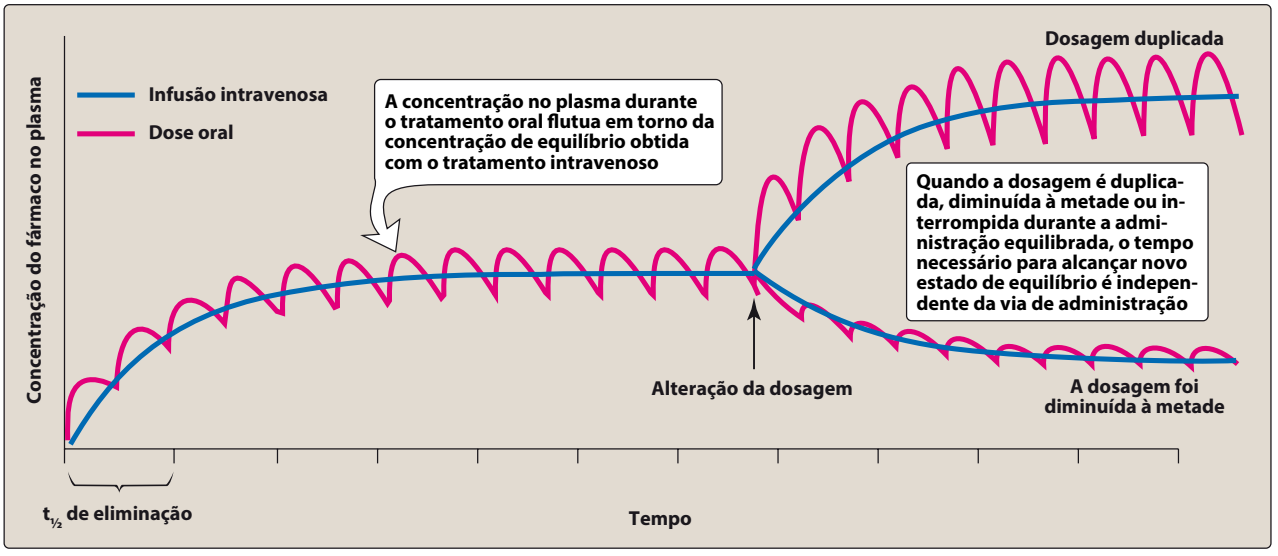



**Figura 1.26**

Acúmulo do fármaco após administração prolongada e após alterações na dosagem. A dosificação oral foi em intervalos de 50% do $t_{½}$.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

1.1 Uma paciente de 18 anos é trazida ao setor de emergências devido à dosagem excessiva (overdose) de droga. Qual das seguintes vias de administração é a melhor para aplicar o antídoto contra a overdose?

A. Intramuscular.
B. Subcutânea.
C. Transdérmica.
D. Oral.
E. Intravenosa.

Resposta correta = E. A via de administração IV é a melhor, pois resulta rapidamente em níveis plasmáticos terapêuticos do antídoto.

1.2 A *clorotiazida* é um ácido fraco com $pK_a$ de 6,5. Em qual dos seguintes locais de absorção ela consegue passar facilmente através da membrana se for administrada por via oral?

A. Boca (pH aproximado de 7).
B. Estômago (pH de 2,5).
C. Duodeno (pH aproximado de 6,1).
D. Jejuno (pH aproximado de 8).
E. Íleo (pH aproximado de 7).

Resposta correta = B. Porque a *clorotiazida*, sendo um ácido fraco ($pK_a$ de 6,5), vai estar predominantemente na forma não ionizada no estômago (pH de 2,5). Ácidos fracos na forma não ionizada atravessam facilmente a membrana celular.

1.3 Qual dos seguintes tipos de fármacos tem biodisponibilidade oral máxima?

A. Fármacos com alta biotransformação de primeira passagem.
B. Fármacos altamente hidrofílicos.
C. Fármacos amplamente hidrofóbicos, mas solúveis em solução aquosa.
D. Fármacos quimicamente instáveis.
E. Fármacos que são substratos da glicoproteína P.

Resposta correta = C. Fármacos altamente hidrofílicos têm baixa biodisponibilidade oral, pois são pouco absorvidos devido à impossibilidade de atravessar membranas celulares ricas em lipídeos. Fármacos altamente lipofílicos (hidrofóbicos) também têm baixa biodisponibilidade por via oral. Eles são pouco absorvidos devido à insolubilidade nos líquidos aquosos do estômago, e por isso não têm acesso às superfícies das células. Os fármacos que são amplamente hidrofóbicos, mas que são solúveis em água, têm maior biodisponibilidade por via oral porque são facilmente absorvidos.

booksmedicos.org

1.4 Qual das seguintes afirmações é verdadeira em relação à barreira hematencefálica?

A. As células endoteliais da barreira hematencefálica têm junções com fendas.
B. Fármacos ionizados ou polares podem atravessar facilmente a barreira hematencefálica.
C. Os fármacos não podem atravessar a barreira hematencefálica por meio de transportadores específicos.
D. Fármacos lipossolúveis atravessam facilmente a barreira hematencefálica.
E. A estrutura capilar da barreira hematencefálica é similar à do fígado e do baço.

Resposta correta = D. Fármacos lipossolúveis atravessam facilmente a barreira hematencefálica porque podem se dissolver facilmente na membrana das células endoteliais. Fármacos ionizados ou polares em geral fracassam ao tentar vencer a barreira hematencefálica, pois são incapazes de atravessar as células endoteliais, que não apresentam junção com fendas.

1.5 Um paciente de 40 anos (70 kg) foi diagnosticado com infecção por *S. aureus* resistente à *meticilina*. Ele recebeu 2.000 mg de *vancomicina* como dose de ataque IV. O pico da concentração de *vancomicina* no plasma foi de 28,5 mg/L. O volume de distribuição aparente é:

A. 1 L/kg.
B. 10 L/kg.
C. 7 L/kg.
D. 70 L/kg.
E. 14 L/kg.

Resposta correta = A. $V_d$ = dose/ C = 2.000 mg / 28,5 mg/L = 70,1 L. Como o paciente tem 70 kg, o volume de distribuição aparente em L/kg é aproximadamente 1 L/kg (70,1 L/70 kg).

1.6 Uma paciente de 65 anos (60 kg) com anamnese de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico recebeu a prescrição de *clopidogrel* para prevenção de AVE. Ela voltou a ser hospitalizada após 6 meses devido a AVE recorrente. Qual das seguintes afirmações é a provável razão para não responder ao tratamento com *clopidogrel*? Ela é:

A. Pobre biotransformadora por CYP2D6.
B. Rápida biotransformadora por CYP1A2.
C. Pobre biotransformadora por CYP2E1.
D. Rápida biotransformadora por CYP3A4.
E. Pobre biotransformadora por CYP2C19.

Resposta correta = E. O *clopidogrel* é uma pró-fármaco e é ativado pela CYP2C19, que é uma enzima citocromo P450 (CYP450). Pacientes que são maus biotransformadores CYP2C19 têm maior incidência de eventos cardiovasculares (p. ex., AVE ou infarto do miocárdio) quando usam *clopidogrel*.

1.7 Qual das seguintes reações metabólicas de fase II torna um metabólito de fase I facilmente excretável pela urina?

A. Oxidação.
B. Redução.
C. Glicuronidação.
D. Hidrólise.
E. Desidrogenação alcoólica.

Resposta correta = C. Vários metabólitos de fase I são muito lipofílicos para serem retidos pelos túbulos renais. Uma reação subsequente da fase II, de conjugação com um substrato endógeno, como o ácido glicurônico, resulta em conjugados mais hidrossolúveis, que são excretados pela urina facilmente.

1.8 A alcalinização da urina com bicarbonato é usada no tratamento de pacientes que apresentam dosagem excessiva de *fenobarbital* (ácido fraco). Qual das seguintes afirmativas descreve melhor a razão de alcalinizar a urina nessa situação?

A. Para reduzir a reabsorção de *fenobarbital*.
B. Para diminuir a ionização de *fenobarbital*.
C. Para aumentar a filtração glomerular de *fenobarbital*.
D. Para diminuir a secreção tubular proximal.
E. Para aumentar a reabsorção tubular de *fenobarbital*.

Resposta correta = A. Em geral, ácidos fracos como o *fenobarbital* podem ser eliminados mais rapidamente com a alcalinização da urina. O bicarbonato alcaliniza a urina e mantém o *fenobarbital* ionizado, diminuindo sua reabsorção.

booksmedicos.org

1.9 Um fármaco com meia-vida de 10 horas é administrado em infusão IV contínua. Qual das seguintes alternativas se aproxima melhor do tempo que o fármaco precisa para alcançar o estado de equilíbrio?

A. 10 horas.
B. 20 horas.
C. 33 horas.
D. 40 horas.
E. 60 horas.

Resposta correta = D. O fármaco vai alcançar o estado de equilíbrio em cerca de 4-5 meias-vidas. Assim, para este fármaco com meia-vida de 10 horas, o tempo aproximado para alcançar o estado de equilíbrio será de 40 horas.

1.10 Um paciente de 55 anos (70 kg) vai ser tratado devido a um ritmo cardíaco irregular com um fármaco X experimental. Se o $V_d$ é 1 L/kg e a concentração plasmática de equilíbrio desejada é 2,5 mg/L, qual das alternativas seguintes é a melhor dosagem de ataque do fármaco X por via IV?

A. 175 mg.
B. 70 mg.
C. 28 mg.
D. 10 mg.
E. 1 mg.

Resposta correta = A. Para infusão IV, dose de ataque = ($V_d$) × (concentração plasmática de equilíbrio desejada). O $V_d$ neste caso, corrigido para a massa corporal do paciente, é de 70 L. Assim, dose de ataque = 70 L × 2,5 mg/L = 175 mg.

booksmedicos.org

# Interações fármaco-receptor e farmacodinâmica

# 2

Joanna Peris

## I. RESUMO

A farmacodinâmica descreve as ações dos fármacos no organismo e as influências das suas concentrações na magnitude das respostas. A maioria dos fármacos exerce seus efeitos, desejados ou indesejados, interagindo com receptores (isto é, macromoléculas-alvo especializadas) presentes na superfície ou no interior da célula. O complexo fármaco-receptor inicia alterações na atividade bioquímica e/ou molecular da célula por meio de um processo denominado transdução de sinal (Fig. 2.1).

## II. TRANSDUÇÃO DE SINAL

Os fármacos atuam como sinais, e seus receptores atuam como detectores de sinais. Os receptores transduzem o reconhecimento de um agonista ligado iniciando uma série de reações que resultam em uma resposta intracelular específica. (Nota: o termo "agonista" se refere a uma molécula pequena de ocorrência natural ou a um fármaco que se fixa a um local em uma proteína receptora, ativando-a). Segundos mensageiros ou moléculas efetoras são parte da cascata de eventos que traduz a ligação do agonista em uma resposta celular.

### A. O complexo fármaco-receptor

As células têm muitos tipos de receptores diferentes, cada qual específico para um agonista particular e produzindo uma resposta única. As membranas das células cardíacas, por exemplo, contêm receptores β que ligam e respondem à epinefrina ou norepinefrina, bem como receptores muscarínicos específicos para acetilcolina. Essas distintas populações de receptores interagem de modo dinâmico para controlar funções vitais do coração.

A intensidade da resposta é proporcional ao número de complexos fármaco-receptor: esse conceito está estreitamente relacionado com a formação de complexos entre enzimas e substratos ou antígenos e anticorpos. Essas interações têm vários aspectos comuns; provavelmente a mais notável seja a especificidade do receptor por um determinado agonista. A maioria dos receptores é denominada pelo tipo de agonista que melhor interage com ele. Por exemplo, o receptor da histamina

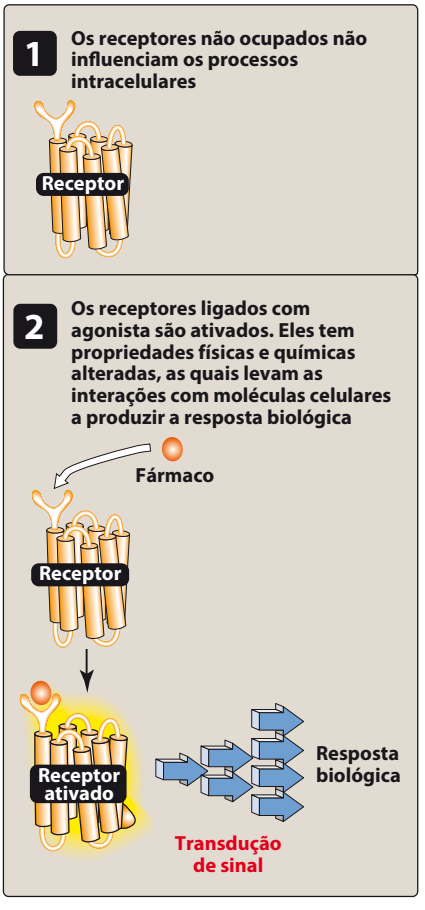



**Figura 2.1**

O reconhecimento de um fármaco pelo receptor inicia a resposta biológica.

booksmedicos.org

é denominado receptor histamínico. Embora este capítulo esteja focado na interação dos fármacos com os receptores específicos, é importante saber que nem todos os fármacos exercem seus efeitos interagindo com receptores. Os antiácidos, por exemplo, neutralizam quimicamente o excesso de ácido gástrico, reduzindo os sintomas de azia.

## B. Estados receptores

Os receptores existem em pelo menos dois estados: inativo (R) e ativo (R*), que estão em equilíbrio reversível entre si, em geral favorecendo o estado inativo. A ligação dos agonistas desloca o equilíbrio de R para R*, produzindo um efeito biológico. Os antagonistas ocupam o receptor, mas não aumentam a fração R* e podem estabilizar o receptor no estado inativo. Alguns fármacos (agonistas parciais) causam desvios similares no equilíbrio de R para R*, mas a fração de R* é menor do que a causada por um agonista (mas ainda é maior do que a causada por um antagonista). A intensidade do efeito biológico é diretamente relacionada com a fração R*. Agonistas, antagonistas e agonistas parciais são exemplos de ligantes ou moléculas que se ligam ao centro de ativação no receptor.

## C. Principais famílias de receptores

A farmacologia define receptor como qualquer molécula biológica à qual um fármaco se fixa e produz uma resposta mensurável. Assim, enzimas, ácidos nucleicos e proteínas estruturais podem atuar como receptores de fármacos ou de agonistas endógenos. Contudo, a fonte mais rica e terapeuticamente relevante de receptores farmacológicos são proteínas que transduzem sinais extracelulares em respostas intracelulares. Esses receptores podem ser divididos em quatro famílias: 1) canais iônicos disparados por ligantes; 2) receptores acoplados à proteína G; 3) receptores ligados a enzimas; e 4) receptores intracelulares (Fig. 2.2). O tipo de

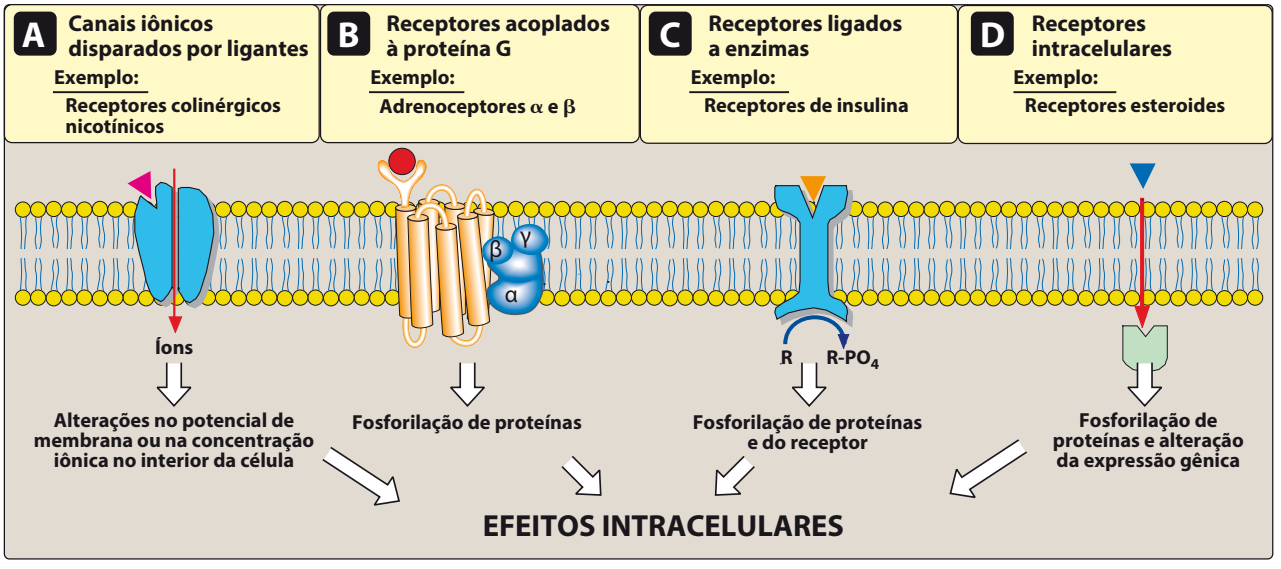



**Figura 2.2**

Mecanismos de sinalização transmembrana. **A.** O ligante une-se a domínios extracelulares do canal estimulado por ligante. **B.** O ligante une-se a um domínio do receptor transmembrana que está acoplado à proteína G. **C.** O ligante une-se ao domínio extracelular de um receptor que ativa uma enzima cinase. **D.** O ligante lipossolúvel difunde-se através da membrana para interagir com seu receptor intracelular.
R, proteína inativa.

booksmedicos.org

receptor com o qual o ligante interage depende da natureza química do ligante. Ligantes hidrofílicos interagem com receptores situados na superfície da célula (Figs. 2.2A, B, C). Em contraste, os ligantes hidrofóbicos entram nas células através da bicamada lipídica da membrana celular para interagir com receptores situados dentro das células (Fig. 2.2D).

1. **Canais iônicos transmembrana disparados por ligantes:** A porção extracelular dos canais iônicos disparados por ligantes em geral contém o local de ligação. Esses locais regulam o formato do poro através do qual os íons fluem através da membrana celular (Fig. 2.2A). Em geral, o canal está fechado até que o receptor seja ativado por um agonista que abre o canal brevemente, por poucos milissegundos. Dependendo do íon conduzido através desses canais, os receptores mediam diversas funções, incluindo neurotransmissão e contração cardíaca ou muscular. Por exemplo, a estimulação do receptor nicotínico pela acetilcolina resulta em influxo de sódio e efluxo de potássio, gerando um potencial de ação no neurônio ou contração no músculo esquelético. Por outro lado, a estimulação do receptor ácido γ-aminobutírico (GABA) pelo agonista aumenta o influxo de cloretos e hiperpolariza os neurônios. Os canais iônicos disparados por voltagem também podem ter locais de fixação de ligantes que podem regular a função do canal. Por exemplo, os anestésicos locais se ligam ao canal de sódio disparado por voltagem, inibindo o influxo de sódio e diminuindo a condução neuronal.

2. **Receptores transmembrana acoplados à proteína G:** O domínio extracelular deste receptor contém a área de fixação do ligante, e o domínio intracelular interage (quando ativado) com a proteína G ou com a molécula efetora. Há vários tipos de proteínas G (p. ex., $G_s$, $G_i$ e $G_q$), mas todas são compostas de três subunidades de proteínas. A subunidade α liga trifosfato de guanosina (GTP, do inglês *guanosine triphosphate*), e as subunidades β e γ ancoram a proteína G na membrana celular (Fig. 2.3). A ligação de um agonista ao receptor aumenta a ligação de GTP na subunidade α, causando a dissociação do complexo α-GTP do complexo βγ. Então esses dois complexos podem interagir com outros efetores celulares, em geral enzima, proteína ou canal iônico, responsáveis por ações adicionais dentro da célula. Essas respostas geralmente duram de vários segundos a minutos. Algumas vezes, os efetores ativados produzem segundos mensageiros que ativam outros efetores adicionais na célula, causando um efeito cascata.

   Um efetor comum, ativado por $G_s$ e inibido por $G_i$, é a adenililciclase, que produz o segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). A $G_q$ ativa a fosfolipase C, gerando dois outros segundos mensageiros: o trifosfato 1,4,5-inositol ($IP_3$) e o diacilglicerol (DAG). O DAG e o AMPc ativam diferentes proteinocinases no interior da célula, levando a uma miríade de efeitos fisiológicos. O $IP_3$ regula a concentração intracelular de cálcio livre, bem como algumas proteinocinases.

3. **Receptores ligados a enzimas:** Esta família de receptores consiste em uma proteína que pode formar dímeros ou complexos de subunidades múltiplos. Quando ativados, esses receptores sofrem alterações conformacionais, resultando em aumento da atividade enzimática no citosol, dependendo de sua estrutura e função

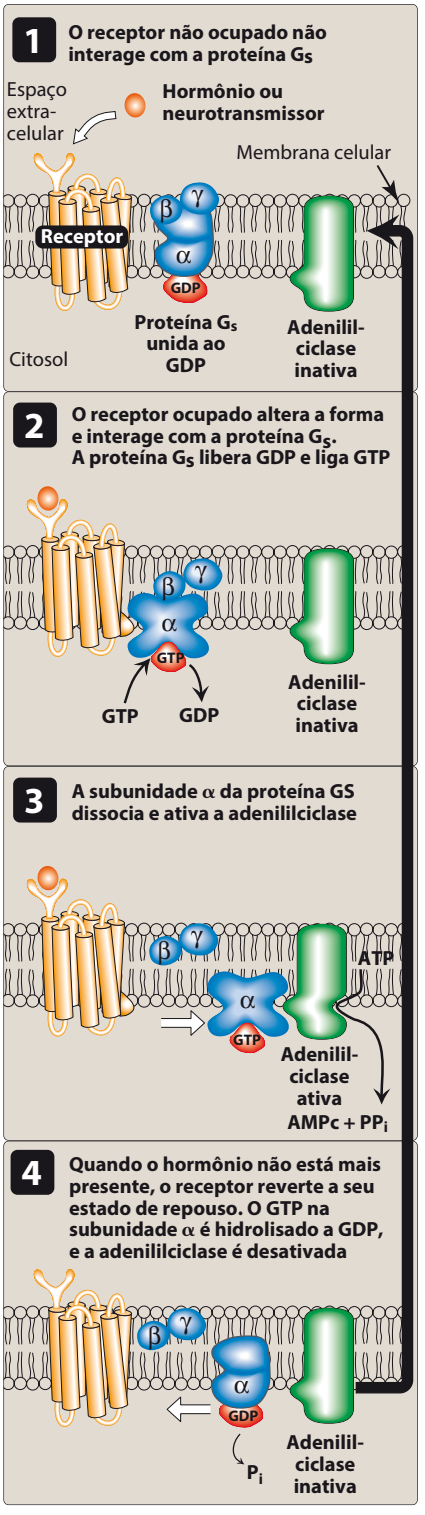



**Figura 2.3**

O reconhecimento do sinal químico pela proteína G acoplada ao receptor de membrana afeta a atividade da adenililciclase.

$PP_i$, pirofosfato inorgânico.

booksmedicos.org

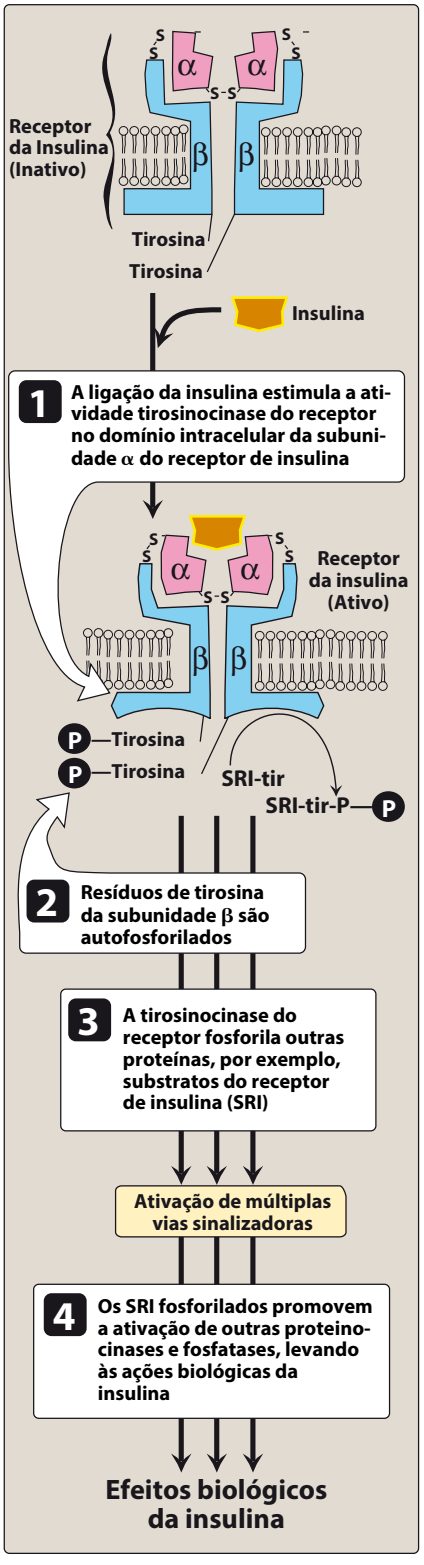



**Figura 2.4**
Receptor da insulina.

(Fig. 2.4). Essa resposta dura de minutos a horas. Os receptores ligados a enzimas mais comuns (fator de crescimento epidermal, fator de crescimento derivado de plaquetas, peptídeo natriurético atrial, insulina e outros) possuem atividade tirosinocinase como parte da sua estrutura. O receptor ativado fosforila resíduos de tirosina nele próprio e em outras proteínas específicas (Fig. 2.4). A fosforilação pode modificar de modo substancial a estrutura da proteína-alvo, atuando, assim, como um interruptor molecular. Por exemplo, quando o hormônio peptídico insulina se liga a duas de suas subunidades receptoras, a sua atividade tirosinocinase intrínseca causa autofosforilação do próprio receptor. Por sua vez, o receptor fosforilado fosforila outros peptídeos ou proteínas, que ativam na sequência outros sinais celulares importantes. Essa cascata de ativações resulta na multiplicação do sinal inicial, muito semelhante aos receptores acoplados à proteína G.

4. **Receptores intracelulares:** A quarta família de receptores difere consideravelmente das outras três, pois o receptor é inteiramente intracelular, e, portanto, o ligante precisa difundir-se para dentro da célula para interagir com ele (Fig. 2.5). Para mover-se através da membrana da célula-alvo, o ligante deve ser suficientemente lipossolúvel. O alvo primário desses complexos ligante-receptor são fatores de transcrição no núcleo da célula. A fixação do ligante com seu receptor geralmente ativa o receptor por meio de sua dissociação de uma variedade de proteínas. Então, o complexo ligante-receptor ativado se desloca até o núcleo, onde se dimeriza, em geral, antes de ligar-se aos fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. A ativação ou inativação desses fatores causa a transcrição do DNA em RNA e a translação do RNA em uma série de proteínas. O curso temporal da ativação e da resposta desses receptores é da ordem de horas ou dias. Por exemplo, os hormônios esteroides exercem suas ações em células-alvo por meio de receptores intracelulares. Outros alvos dos ligantes intracelulares são proteínas estruturais, enzimas, RNA e ribossomos. Por exemplo, a tubulina é o alvo de antineoplásicos como o *paclitaxel* (ver Cap. 46), a enzima di-hidrofolato redutase é o alvo de antimicrobianos como a *trimetoprima* (ver Cap. 40), e a subunidade 50S do ribossomo bacteriano é o alvo de antimicrobianos macrolídeos, como a *eritromicina* (ver Cap. 39).

## D. Algumas características da transdução de sinais

A transdução de sinais tem dois aspectos importantes: 1) amplificar sinais pequenos e 2) proteger a célula contra estimulação excessiva.

1. **Amplificação de sinais:** A característica dos receptores ligados à proteína G e a enzimas é sua propriedade de amplificar a intensidade e a duração do sinal. Por exemplo, um único complexo agonista-receptor pode interagir com várias proteínas G, multiplicando, assim, várias vezes o sinal original. Além disso, a proteína G ativada persiste por mais tempo do que o complexo ligante-receptor original. Por exemplo, a ligação do *salbutamol* só existe por poucos milissegundos, mas a proteína G ativada subsequente pode persistir por centenas de milissegundos. O sinal inicial é prolongado e amplificado adicionalmente pela interação entre a proteína G e seus respectivos alvos intracelulares. Devido a essa amplificação, apenas uma fração do total de receptores para um

booksmedicos.org

ligante específico precisa ser ocupada para evocar a resposta máxima. Diz-se que os sistemas que exibem essa característica possuem receptores de reserva. Estes são exibidos pelos receptores de insulina, onde se estima que 99% dos receptores são "reserva". Isso constitui uma imensa reserva funcional que garante a entrada de quantidades adequadas de glicose na célula. Por outro lado, no coração humano, apenas cerca de 5 a 10% do total de adrenoceptores β são de reserva. Uma implicação importante dessa observação é que há pouca reserva funcional no coração insuficiente; a maioria dos receptores precisa ser ocupada para obter a contratilidade máxima.

2. **Dessensibilização dos receptores:** A administração repetida ou contínua de um agonista (ou um antagonista) pode causar alterações na responsividade do receptor. Para evitar possíveis lesões às células (p. ex., altas concentrações de cálcio iniciando morte celular), vários mecanismos se desenvolveram, buscando proteger a célula da estimulação excessiva. Quando um receptor é exposto a administrações repetidas de um agonista, o receptor se torna dessensibilizado (Fig. 2.6), resultando em diminuição do efeito. Esse fenômeno, denominado taquifilaxia, é devido à fosforilação ou a evento químico similar que torna o receptor da superfície celular não responsivo ao ligante. Além disso, os receptores podem ser dessensibilizados (*down-regulated*) por internalização ou sequestro no interior da célula, ficando indisponíveis para novas interações com os agonistas. Esses receptores podem ser reciclados para a superfície celular, restabelecendo a sensibilidade; ou, de modo alternativo, podem ser processados e degradados, diminuindo o número total de receptores disponíveis. Alguns receptores, particularmente os canais iônicos, exigem um tempo finito após a estimulação antes de poderem ser ativados novamente. Durante essa fase de recuperação, diz-se que são "refratários". De modo similar, a exposição repetida do receptor a antagonistas pode resultar em sensibilização (*up-regulation*), na qual receptores de reserva são inseridos na membrana, aumentando o número total de receptores disponíveis. A sensibilização de receptores torna a célula mais sensível aos agonistas e mais resistente ao efeito dos antagonistas.

## III. RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA

Os fármacos agonistas mimetizam a ação de um ligante endógeno original no seu receptor (p. ex., o *isoproterenol* mimetiza a norepinefrina nos receptores $\beta_1$ cardíacos). A intensidade do efeito do fármaco depende da sua concentração no local receptor, o que, por sua vez, é determinado pela dose administrada e pelo perfil farmacocinético do fármaco, como velocidades de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.

### A. Relações dose-resposta graduais

Conforme a concentração do fármaco aumenta, seu efeito farmacológico também aumenta gradualmente até que todos os receptores estejam ocupados (efeito máximo). Lançando a intensidade da resposta contra as doses crescentes de um fármaco, produz-se uma curva dose-resposta gradual que tem o formato geral apresentado na Figura 2.7A. A curva pode ser descrita como uma hipérbole retangular, que é uma curva

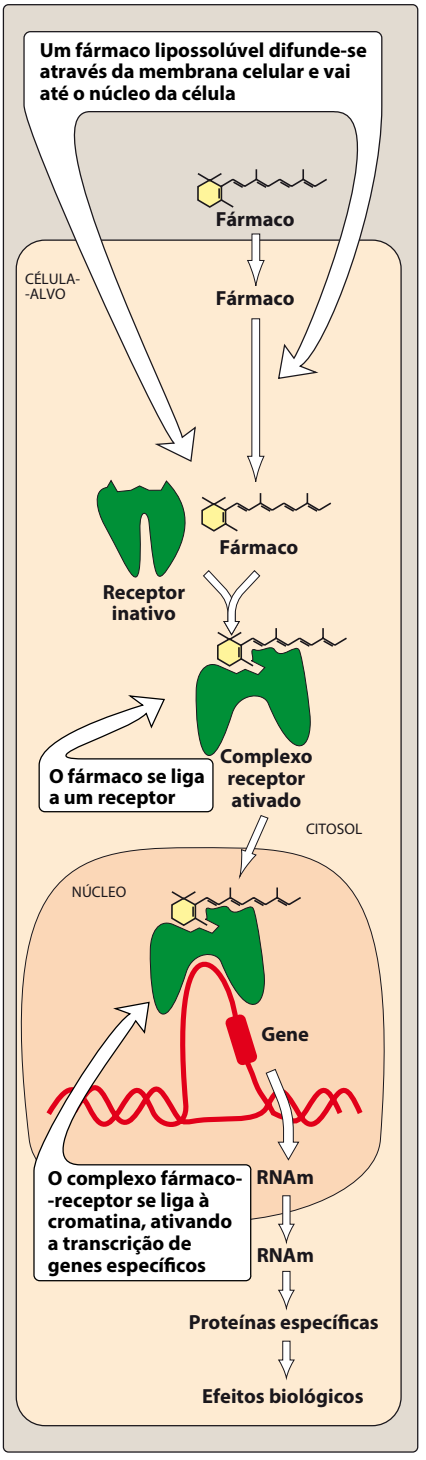



**Figura 2.5**

Mecanismo de receptores intracelulares.
RNAm, RNA mensageiro.

booksmedicos.org

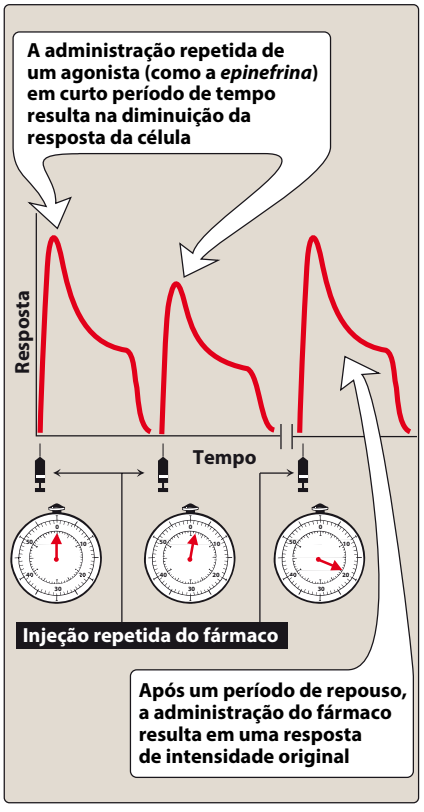



**Figura 2.6**

Dessensibilização de receptores.

familiar em biologia, pois pode ser aplicada a diversos eventos biológicos, como a atividade enzimática e as respostas aos farmacos. Duas propriedades importantes dos fármacos, potência e eficácia, podem ser determinadas nas curvas dose-resposta graduais.

1. **Potência:** Potência é uma medida da quantidade de fármaco necessária para produzir um efeito de determinada intensidade. A concentração de fármaco que produz 50% do efeito máximo ($CE_{50}$) em geral é usada para determinar a potência. Na Figura 2.7, a $CE_{50}$ dos fármacos A e B indica que o fármaco A é mais potente do que o B porque menor quantidade de fármaco A é necessária para obter 50% do efeito, quando comparado com o fármaco B. As preparações terapêuticas dos fármacos refletem sua potência. Por exemplo, *candesartana* e *irbesartana* são bloqueadores do receptor de angiotensina usados no tratamento da hipertensão. A faixa de doses terapêuticas da *candesartana* é 4-32 mg; a da *irbesartana* é de 75-300 mg. Por isso a *candesartana* é mais potente do que a *irbesartana* (ela tem um $CE_{50}$ menor, similar ao do fármaco A na Fig. 2.7). Como a faixa de concentração dos fármacos (1-99% da resposta máxima) em geral é muito ampla, são usados lançamentos gráficos semilogarítmicos para poder representar a faixa de doses completa. Como apresentado na Figura 2.7B, as curvas assumem a forma sigmoide, o que simplifica a interpretação da curva dose-resposta.

2. **Eficácia:** Eficácia é o tamanho da resposta que o fármaco causa quando interage com um receptor. A eficácia depende do número de complexos farmacorreceptores formados e da atividade intrínseca do fármaco (sua capacidade de ativar o receptor e causar a resposta celular). A eficácia máxima de um fármaco ($E_{máx}$) considera que todos os receptores estão ocupados pelo fármaco, e não se obterá aumento na resposta com maior concentração do fármaco. Por isso, a resposta máxima difere entre agonistas totais e parciais, mesmo que 100% dos receptores sejam ocupados pelos fármacos. De modo similar, mesmo que um antagonista ocupe 100%

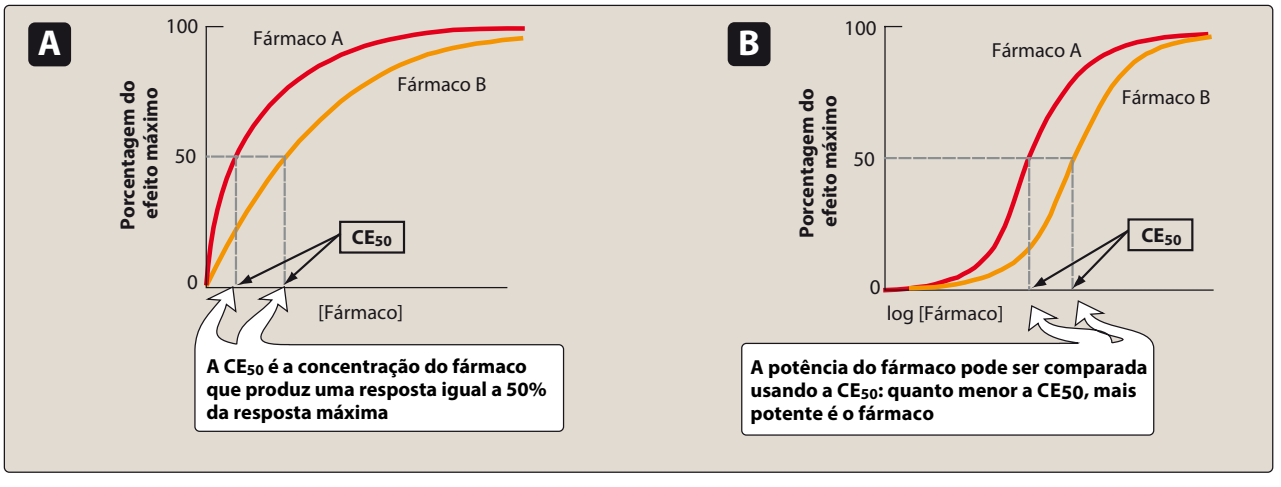



**Figura 2.7**

O efeito da dose na intensidade da resposta farmacológica. **A.** Gráfico em escala linear. **B.** Lançamento semilogarítmico dos mesmos dados.

$CE_{50}$, dose de fármaco que causa 50% da resposta máxima.

booksmedicos.org

dos receptores, não ocorre ativação, e o $E_{máx}$ é zero. A eficácia é uma característica clinicamente mais útil do que a potência, pois um fármaco com maior eficácia é mais benéfico terapeuticamente do que um que seja mais potente. A Figura 2.8 mostra a resposta a fármacos de diferentes potências e eficácias.

## B. Efeito da concentração do fármaco nas ligações com o receptor

A relação quantitativa entre a concentração do fármaco e a ocupação dos receptores aplica a lei de ação das massas à cinética de ligação do fármaco com as moléculas receptoras:

$$\text{Fármaco} + \text{Receptor} \rightleftarrows \text{Complexo farmacorreceptor} \rightarrow \text{Efeito biológico}$$

Admitindo que a ligação de uma molécula não altera a ligação de moléculas subsequentes e aplicando a lei de ação das massas, pode-se expressar matematicamente a relação entre a porcentagem (ou a fração) de receptores ocupados e a concentração do fármaco:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad (1)$$

em que [D] é a concentração do fármaco livre; [DR] é a concentração do fármaco ligado; $[R_t]$ é a concentração total de receptores, que é igual à soma dos receptores ocupados e dos receptores não ocupados (livres); e $K_d$ é a constante de dissociação de equilíbrio para o fármaco do receptor. O valor $K_d$ pode ser usado para determinar a afinidade do fármaco pelo seu receptor. A afinidade descreve a força da interação (ligação) entre o ligante e seu receptor. Quanto maior o valor de $K_d$, mais fraca é a interação e menor a afinidade, e vice-versa. A equação (1) define a curva que tem a forma de uma hipérbole retangular (Fig. 2.9A). À medida que a concentração do fármaco livre aumenta, a relação entre a concentração do receptor ligado e dos receptores totais se aproxima da unidade. A ligação do fármaco com seu receptor inicia eventos que levam à resposta biológica mensurável. Assim, não é surpresa que as curvas mostradas na Figura 2.9 e as que representam a relação entre dose e efeito (Fig. 2.7) sejam similares.

## C. Relações da ligação do fármaco com o efeito farmacológico

O modelo matemático que descreve a concentração do fármaco e a ligação ao receptor pode ser aplicado à dose (concentração do fármaco) e à resposta (ou efeito), desde que as seguintes premissas sejam atendidas: 1) o tamanho da resposta é proporcional à quantidade de receptores ligados ou ocupados; 2) o $E_{máx}$ ocorre quando todos os receptores estão ocupados; e 3) a ligação do fármaco ao receptor não exibe cooperatividade. Nesse caso,

$$\frac{[E]}{[E_{máx}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad (2)$$

em que [E] é o efeito do fármaco na concentração [D], e $[E_{máx}]$ é o efeito máximo do fármaco.

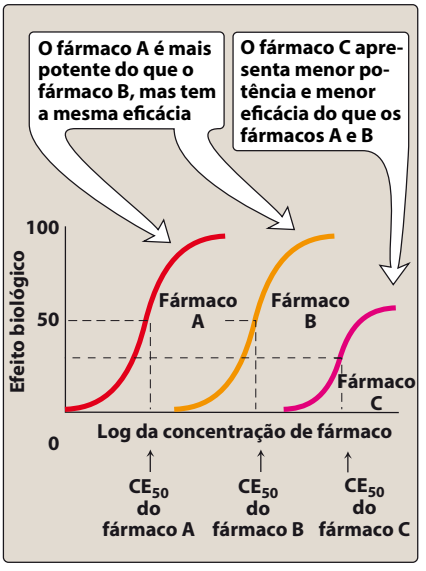



**Figura 2.8**

Curvas dose-resposta típicas para fármacos que mostram diferenças em potência e eficácia.
$CE_{50}$, dose do fármaco que provoca 50% da resposta máxima.

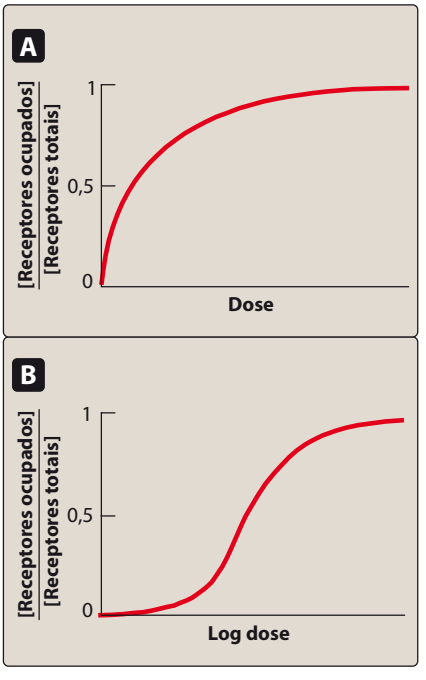



**Figura 2.9**

Efeito da dose na intensidade da ligação do fármaco.

booksmedicos.org

Portanto, se uma população de receptores específicos é vital na mediação de um efeito fisiológico, a afinidade de um agonista para ligar-se nesses receptores deve estar relacionada com a potência desse fármaco em causar o efeito biológico. Deve ser lembrado que vários fármacos e a maioria dos neurotransmissores podem ligar-se a mais de um tipo de receptor, causando, dessa forma, tanto os efeitos desejados como os efeitos indesejados. Com objetivo de estabelecer a relação entre a ocupação de um subtipo particular de receptores pelo fármaco e a resposta biológica correspondente, com frequência se constroem curvas de correlação entre a afinidade do receptor e a potência do fármaco (Fig. 2.10).

## IV. ATIVIDADE INTRÍNSECA

Como já mencionado, um agonista liga-se a um receptor e produz uma resposta biológica baseada na concentração do agonista e na fração de

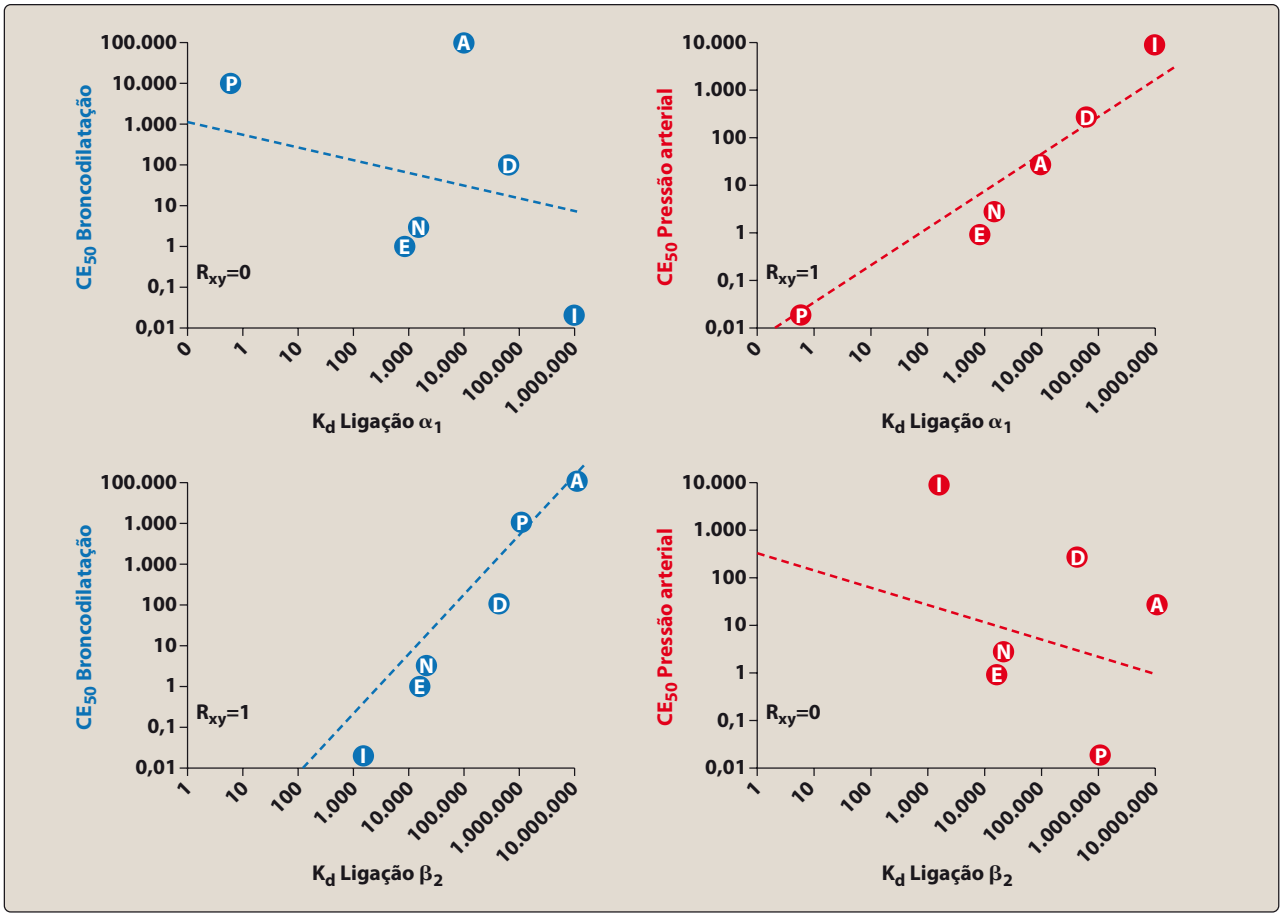



**Figura 2.10**

Correlação da afinidade do fármaco pela ligação com o receptor e a potência em produzir um efeito fisiológico. Deve haver correlação positiva entre a afinidade (valor de $K_d$) do fármaco para ligar-se a um subtipo de receptor específico e a potência (valor de $CE_{50}$) deste fármaco para produzir uma resposta fisiológica mediada por essa população de receptores. Por exemplo, vários fármacos têm afinidade por ambos os receptores $\alpha_1$ e adrenérgicos $\beta_2$. As letras dentro de círculos na figura representam agonistas com afinidades variáveis pelos $\alpha_1$ e receptores $\beta_2$. Contudo, dos dados apresentados, fica claro que os receptores $\alpha_1$ só mediam alterações na pressão arterial, ao passo que os receptores $\beta_2$ só mediam alterações na broncodilatação.

booksmedicos.org

receptores ativados. A atividade intrínseca de um fármaco determina sua capacidade de ativar total ou parcialmente os receptores. Os fármacos podem ser classificados de acordo com suas atividades intrínsecas e os valores de $E_{máx}$ resultantes.

## A. Agonistas totais

Se um fármaco se liga a um receptor e produz a resposta biológica máxima que mimetiza a resposta do ligante endógeno, ele é um agonista total (Fig. 2.11). Agonistas totais se ligam ao receptor e o estabilizam no seu estado ativo, e diz-se que tem atividade intrínseca unitária. Todos os agonistas totais de uma população de receptores devem produzir o mesmo $E_{máx}$. Por exemplo, a *fenilefrina* é um agonista total nos adrenoceptores $\alpha_1$ porque ela produz o mesmo $E_{máx}$ produzido pelo ligante endógeno, norepinefrina. Após ligar-se ao adrenoceptor $\alpha_1$ no músculo liso vascular, a *fenilefrina* estabiliza o receptor em seu estado ativo. Isso mobiliza o $Ca^{2+}$ intracelular, causando interações dos filamentos de actina e miosina e encurtando as células musculares. O diâmetro das arteríolas diminui, causando aumento da resistência ao fluxo de sangue nos vasos e aumento da pressão arterial. Como essa breve descrição ilustra, um agonista pode ter vários efeitos mensuráveis, incluindo ações em moléculas intracelulares, em células, em tecidos e no organismo inteiro. Todas essas ações são atribuídas à interação do fármaco com o receptor. Para agonistas totais, a curva dose-resposta para a ligação com o receptor e cada um dos efeitos biológicos deve ser comparável.

## B. Agonistas parciais

Os agonistas parciais têm atividade intrínseca maior do que zero, mas menor do que um (Fig. 2.11). Os agonistas parciais não conseguem produzir o mesmo $E_{máx}$ que o agonista total, mesmo ocupando todos os receptores. Entretanto, o agonista parcial pode ter uma afinidade que é maior ou menor que a do agonista total, ou equivalente a ela. Quando o receptor é exposto ao agonista parcial e ao total simultaneamente, o agonista parcial pode atuar como antagonista do agonista total. Considere o que ocorreria com o $E_{máx}$ de receptor saturado com um agonista na presença de concentrações crescentes de agonista parcial (Fig. 2.12). À medida que o número de receptores ocupados pelo agonista parcial aumenta, o $E_{máx}$ diminui até alcançar o $E_{máx}$ do agonista parcial. Esse potencial dos agonistas parciais de atuar como agonista e antagonista pode ser usado terapeuticamente. Por exemplo, o *aripiprazol*, um antipsicótico atípico, é um agonista parcial em seletos receptores de dopamina. As vias dopaminérgicas que estiverem superativas tendem a ser inibidas pelo *aripiprazol*, enquanto as vias que estiverem subativas são estimuladas. Isso explica a habilidade do *aripiprazol* de reduzir os sintomas da esquizofrenia, com riscos mínimos de causar efeitos adversos extrapiramidais (ver Cap. 11).

## C. Agonistas inversos

Comumente, os receptores livres são inativos e precisam da interação com um agonista para assumir uma conformação ativa. Contudo, alguns receptores apresentam conversão espotânea de R para R* na ausência de agonista. Agonistas inversos, ao contrário de agonistas totais, estabilizam a forma R (inativa) e convertem R* em R. Isso diminui o número de receptores ativados para menos do que observado na ausência do fármaco (Fig. 2.11). Assim, os agonistas inversos têm atividade intrínseca

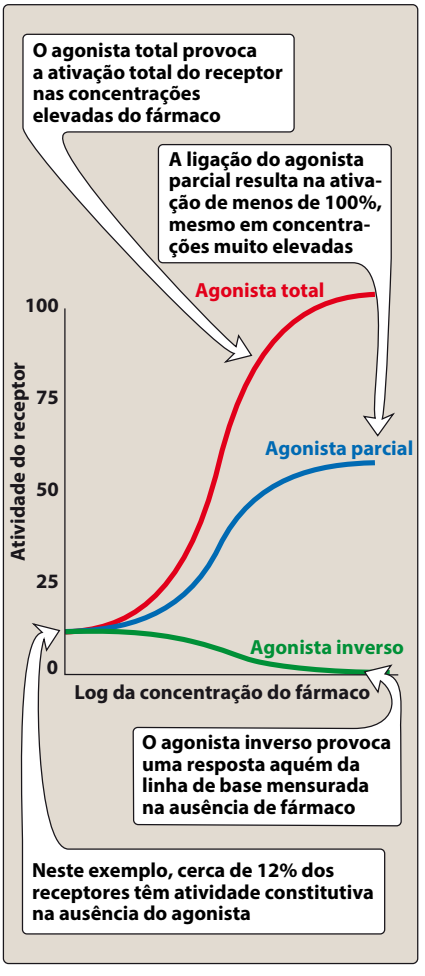



**Figura 2.11**
Efeitos dos agonistas total, parcial e inverso na atividade do receptor.

booksmedicos.org

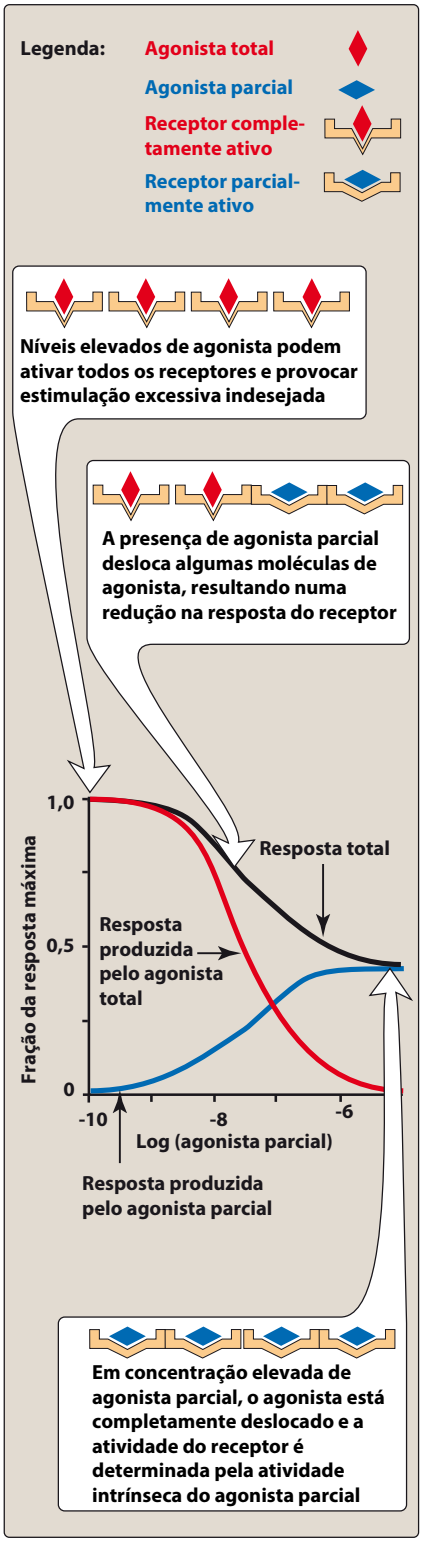



**Figura 2.12**
Efeitos dos agonistas parciais.

menor que zero, revertem a atividade de receptores e exercem efeito farmacológico oposto ao dos agonistas.

## D. Antagonistas

Os antagonistas ligam-se ao receptor com alta afinidade, mas têm atividade intrínseca nula. Um antagonista não tem efeito na ausência de agonistas, mas pode diminuir o efeito do agonista quando estiver presente. Pode ocorrer antagonismo pelo bloqueio da ligação do fármaco ao receptor ou da capacidade de ativar o receptor.

1. **Antagonistas competitivos:** Se ambos, antagonista e agonista, se ligam ao mesmo local receptor de modo reversível, eles são denominados "competitivos". O antagonista competitivo impede que o agonista se ligue ao seu receptor e mantém esse receptor no estado inativo. Por exemplo, o anti-hipertensivo *terazosina* compete com o ligante endógeno norepinefrina nos adrenoceptores $\alpha_1$, diminuindo, assim, o tônus do músculo liso vascular e reduzindo a pressão arterial. Contudo, essa inibição pode ser superada aumentando-se a concentração do agonista em relação ao antagonista. Assim, de modo característico, os antagonistas competitivos deslocam as curvas dose-resposta para a direita (aumenta o $CE_{50}$) sem afetar o $E_{máx}$ (Fig. 2.13).

2. **Antagonistas irreversíveis:** Antagonistas irreversíveis se fixam de modo covalente ao local ativo do receptor, reduzindo, assim, o número de receptores disponíveis para o agonista. O antagonista irreversível causa redução do $E_{máx}$ sem alterar o valor de $CE_{50}$ (salvo na existência de receptores de reserva). Em contraste com os antagonistas competitivos, o efeito dos antagonistas irreversíveis não consegue ser superado pela adição de mais agonista (Fig. 2.13). Assim, antagonistas irreversíveis e antagonistas alostéricos (ver adiante) são considerados antagonistas não competitivos. Uma diferença fundamental entre antagonistas competitivos e não competitivos é que os competitivos diminuem a potência do agonista (aumentam a $CE_{50}$), e os não competitivos diminuem a eficácia do agonista (diminuem o $E_{máx}$).

3. **Antagonistas alostéricos:** O antagonista alostérico também diminui o $E_{máx}$, sem alterar o valor de $CE_{50}$ do agonista. Esse tipo de antagonista se fixa em um local (local alostérico) diferente do local de ligação do agonista e evita que o receptor seja ativado pelo agonista. A *picrotoxina* é um exemplo de agonista alostérico, pois se fixa no interior do canal de cloreto controlado pelo GABA. Quando a *picrotoxina* está fixada dentro do canal, o cloreto não pode passar pelo canal mesmo quando o receptor está totalmente ativado pelo GABA.

4. **Antagonismo funcional:** Um antagonista pode atuar em um receptor completamente separado, iniciando eventos que são funcionalmente opostos aos do agonista. O exemplo clássico é o antagonismo funcional pela epinefrina da broncoconstrição induzida por histamina. A histamina se liga aos receptores H1 histamínicos na musculatura lisa bronquial, causando broncoconstrição da árvore brônquica. A epinefrina é um agonista nos adrenoceptores $\beta_2$ na musculatura lisa bronquial, que causa o relaxamento do músculo. O antagonismo funcional também é conhecido como "antagonismo fisiológico".

booksmedicos.org

## V. RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA QUANTAIS

Outra relação dose-resposta importante é entre a dose de fármaco e a proporção da população que responde a ela. Essas respostas são conhecidas como respostas quantais, pois, para cada indivíduo, o efeito acontece ou não. Respostas graduais podem ser transformadas em quantais definindo-se um determinado nível de resposta gradual, como o ponto no qual a resposta ocorreu ou não. Por exemplo, pode ser determinada uma relação dose-resposta quantal na população para o anti-hipertensivo *atenolol*. A resposta positiva é definida como uma redução de no mínimo 5 mmHg na pressão arterial diastólica. Curvas dose-resposta quantais são úteis na determinação das doses às quais a maioria da população responde. Elas têm formato similar às curvas dose-resposta, e a $DE_{50}$ é a dose de fármaco que causa a resposta terapêutica em metade da população.

### A. Índice terapêutico

O índice terapêutico (IT) de um fármaco é a relação entre a dose que produz toxicidade em metade da população ($DT_{50}$) e a dose que produz o efeito eficaz ou clinicamente desejado em metade da população ($DE_{50}$):

$$IT = DT_{50} / DE_{50}$$

O IT é uma medida da segurança do fármaco, pois um valor elevado indica uma ampla margem entre a dose que é efetiva e a que é tóxica.

### B. Utilidade clínica do índice terapêutico

O IT é determinado usando-se a triagem do fármaco e a experiência clínica acumulada. Em geral, eles revelam uma faixa de doses eficazes e uma faixa distinta (algumas vezes, com sobreposição) de doses tóxicas. Embora sejam desejados valores altos de IT para a maioria dos fármacos, alguns com IT baixo são usados rotineiramente no tratamento de doenças graves. Nesses casos, o risco de obter efeitos indesejados não é tão elevado quanto o risco de deixar o paciente sem tratamento. A Figura 2.14 mostra as respostas à *varfarina*, um anticoagulante oral com IT baixo, e à *penicilina*, um antimicrobiano com IT alto.

1. **Varfarina (exemplo de fármaco com índice terapêutico baixo):** À medida que a dose de *varfarina* aumenta, uma maior fração dos pacientes responde (para esse fármaco, a resposta desejada é o aumento de duas a três vezes na relação normalizada internacional [INR, do inglês *international normalized ratio*]), até que finalmente todos os pacientes respondam (Fig. 2.14A). Contudo, nas doses elevadas de *varfarina*, ocorre hemorragia devido à anticoagulação em uma pequena porcentagem de pacientes. Fármacos com IT baixos – ou seja, fármacos para os quais a dose é crucialmente importante – são aqueles cuja biodisponibilidade altera de modo crítico o efeito terapêutico (ver Cap. 8).

2. **Penicilina (exemplo de fármaco com índice terapêutico alto):** Para fármacos como a *penicilina* (Fig. 2.14B), é seguro e comum administrar dose excessiva em relação àquela que é necessária minimamente para obter a resposta desejada, sem o risco de efeitos adversos. Nesse caso, a biodisponibilidade não altera criticamente os efeitos terapêuticos ou clínicos.

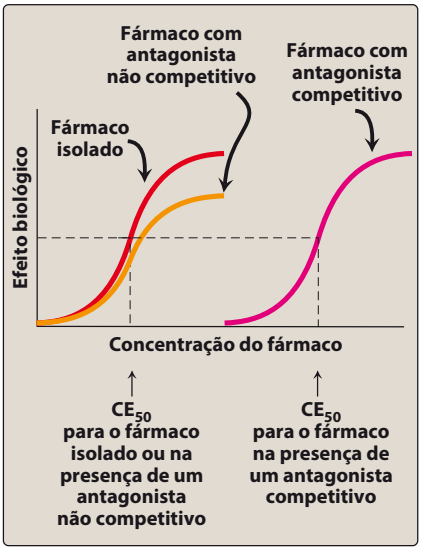



**Figura 2.13**

Efeitos de fármacos antagonistas. $CE_{50}$, dose do fármaco que provoca 50% da resposta máxima.

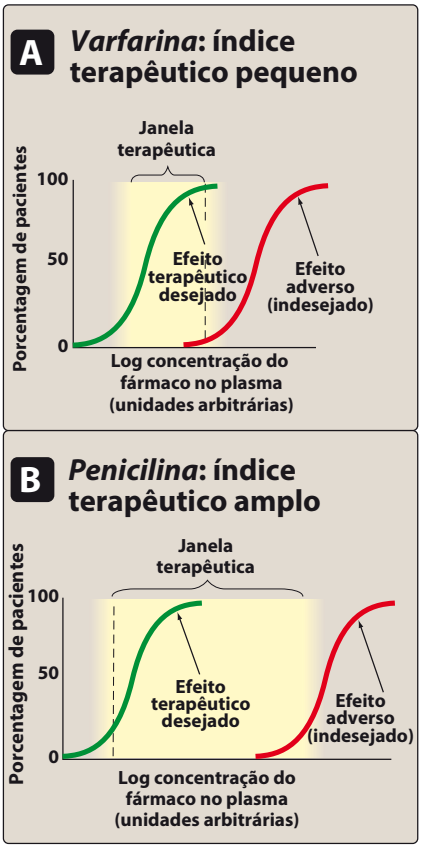



**Figura 2.14**

Porcentagem cumulativa de pacientes que respondem aos níveis plasmáticos de *varfarina* e *benzilpenicilina*.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

2.1 O *isoproterenol* provoca uma contração máxima do músculo cardíaco de modo similar à epinefrina. Qual dos seguintes termos descreve melhor o *isoproterenol*?

A. Agonista total.
B. Agonista parcial.
C. Antagonista competitivo.
D. Antagonista irreversível.
E. Agonista inverso.

Resposta correta = A. Um agonista total tem $E_{máx}$ similar ao do ligante endógeno. Um agonista parcial só produz um efeito parcial. Um antagonista bloqueia os efeitos do agonista endógeno. Um agonista inverso reverte a atividade constitutiva dos receptores e exerce o efeito farmacológico oposto.

2.2 Se 10 mg de *naproxeno* produzem a mesma resposta analgésica que 100 mg de *ibuprofeno*, qual das seguintes afirmativas é correta?

A. O *naproxeno* é mais eficaz do que o *ibuprofeno*.
B. O *naproxeno* é mais potente do que o *ibuprofeno*.
C. O *naproxeno* é um agonista total, e o *ibuprofeno* é um agonista parcial.
D. O *naproxeno* é um antagonista competitivo.
E. O *naproxeno* é um fármaco melhor para obter alívio da dor do que o *ibuprofeno*.

Resposta correta = B. Sem informação sobre o efeito máximo desses fármacos, não é possível concluir sobre sua eficácia ou atividade intrínseca. A alternativa E é falsa porque a resposta máxima obtida é mais importante do que a quantidade de fármaco necessária para obtê-la.

2.3 Se 10 mg de *morfina* produzem uma resposta analgésica maior do que a que pode ser obtida com *ibuprofeno* em qualquer dosagem, qual das seguintes afirmativas é correta?

A. A *morfina* é menos eficaz do que o *ibuprofeno*.
B. A *morfina* é menos potente do que o *ibuprofeno*.
C. A *morfina* é um agonista total, e o *ibuprofeno* um agonista parcial.
D. O *ibuprofeno* é um antagonista competitivo.
E. A *morfina* é um fármaco melhor para alívio da dor do que o *ibuprofeno*.

Resposta correta = E. Com base nas informações apresentadas, como a *morfina* é mais eficaz do que o *ibuprofeno*, ela deve prover maior alívio da dor. Enquanto a situação exigir a necessidade do alívio da dor com tal eficácia e sem informações sobre diferenças nos efeitos adversos causados pelos dois fármacos, a *morfina* é a melhor escolha. A alternativa C só é verdadeira se ambos os fármacos atuam na mesma população de receptores, e esse não é o caso. As outras alternativas são afirmativas incorretas.

2.4 Na presença de *naloxona*, é necessária maior concentração de *morfina* para obter alívio completo da dor. A *naloxona* por si mesma não tem efeito. Qual das seguintes afirmações é correta com relação a essas medicações?

A. A *naloxona* é um antagonista competitivo.
B. A *morfina* é um agonista total, e a *naloxona* é um agonista parcial.
C. A *morfina* é menos eficaz do que a *naloxona*.
D. A *morfina* é menos potente do que a *naloxona*.
E. A *naloxona* é um antagonista não competitivo.

Resposta correta = A. Como a *naloxona* não tem efeito por si próprio, B e C são incorretas. Como ela diminui o efeito de um agonista, e essa inibição pode ser superada aumentando-se a dose de *morfina*, a *naloxona* deve ser um antagonista competitivo. Não são fornecidas informações sobre a potência dos fármacos.

2.5 Na presença de *pentazocina*, é necessária maior concentração de *morfina* para obter alívio completo da dor. A *pentazocina* por si mesma tem um efeito analgésico menor do que o da *morfina*, mesmo em dosagem mais alta. Qual das seguintes afirmações é correta com relação a essas medicações?

A. A *pentazocina* é um antagonista competitivo.
B. A *morfina* é um agonista total, e a *pentazocina* é um agonista parcial.
C. A *morfina* é menos eficaz do que a *pentazocina*.
D. A *morfina* é menos potente do que a *pentazocina*
E. A *pentazocina* é um antagonista não competitivo.

Resposta correta = B. A *pentazocina* tem valor de $E_{máx}$ menor do que o da *morfin*, mas tem alguma eficácia. Assim, a *pentazocina* é um agonista parcial. Mesmo que a *pentazocina* bloqueie parte da ação da *morfina*, como tem alguma eficácia, não pode ser um antagonista. Não são fornecidas informações sobre a potência dos fármacos.

booksmedicos.org

2.6 Na presença de *picrotoxina*, o *diazepam* é menos eficaz para causar sedação, independentemente da dosagem. A *picrotoxina* por si só não tem efeito sedativo, mesmo na maior dosagem. Qual das seguintes afirmativas está correta?

A. A *picrotoxina* é um antagonista competitivo.
B. O *diazepam* é um agonista total, e a *picrotoxina* é um agonista parcial.
C. O *diazepam* é menos eficaz que a *picrotoxina*.
D. O *diazepam* é menos potente que a *picrotoxina*.
E. A *picrotoxina* é um antagonista não competitivo.

Resposta correta = E. A *picrotoxina* não tem eficácia por si; portanto, B e C são falsas. Como ela diminui o efeito máximo do *diazepam*, ela é um antagonista não competitivo. Não são fornecidas informações sobre a potência dos fármacos.

2.7 Qual das seguintes afirmativas descreve de forma mais precisa o sistema que tem receptores de reserva?

A. O número de receptores de reserva determina o efeito máximo.
B. Os receptores de reserva são sequestrados no citosol.
C. Uma interação fármaco-receptor única resulta na ativação de vários elementos da resposta celular.
D. Os receptores de reserva são ativos mesmo na presença de um agonista.
E. A afinidade dos agonistas pelos receptores de reserva é menor do que sua afinidade pelos receptores que não são de reserva.

Resposta correta = C. Uma explicação para a existência de receptores de reserva é que qualquer ligação agonista-receptor pode levar à ativação de vários elementos de resposta celular. Assim, somente uma pequena fração do total de receptores precisa ser ativada para obter a resposta celular máxima. As outras opções não descrevem sistemas receptores de reserva com precisão.

2.8 Qual das seguintes opções deve sensibilizar (*up-regulate*) os receptores adrenérgicos $\beta_1$ pós-sinápticos?

A. O uso diário de anfetamina, que promove a liberação de norepinefrina.
B. Uma doença que causa aumento da atividade dos neurônios de norepinefrina.
C. O uso diário de isoproterenol, um agonista de receptores $\beta_1$.
D. O uso diário de formoterol, um agonista de receptores $\beta_2$.
E. O uso diário de propranolol, um antagonista de receptores $\beta_1$.

Resposta correta = E. A sensibilização de receptores ocorre quando a ativação é menor do que o normal, como acontece quando um receptor é continuamente exposto a um antagonista para aquele receptor. A dessensibilização de receptores ocorre quando sua ativação é maior do que o normal devido à exposição contínua de um agonista.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

UNIDADE II

Fármacos que afetam o sistema nervoso autônomo

# O sistema nervoso autônomo

3

Rajan Radhakrishnan

## I. RESUMO

O sistema nervoso autônomo (SNA), junto com o sistema endócrino, coordena a regulação e a integração das funções corporais. O sistema endócrino envia sinais aos tecidos-alvo, variando os níveis de hormônios na corrente sanguínea. O sistema nervoso exerce sua influência pela rápida transmissão de impulsos elétricos nas fibras nervosas que terminam nas células efetoras, as quais respondem especificamente à liberação de substâncias neurotransmissoras. Fármacos que produzem efeito terapêutico primário mimetizando ou alterando as funções do SNA são denominados fármacos autonômicos, e são discutidos nos próximos quatro capítulos. Esses fármacos autonômicos atuam estimulando porções do SNA ou bloqueando as ações dos nervos autônomos. Este capítulo resume a fisiologia fundamental do SNA e descreve o papel dos neurotransmissores na comunicação entre eventos extracelulares e alterações químicas no interior da célula.

## II. INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso está dividido em duas seções anatômicas: o sistema nervoso central (SNC), que compreende o cérebro e a medula espinal, e o sistema nervoso periférico, que inclui os neurônios localizados fora do cérebro e da medula espinal – ou seja, qualquer nervo que entra ou sai do SNC (Fig. 3.1). O sistema nervoso periférico está subdividido nas divisões eferente e aferente. Os neurônios eferentes transportam os sinais oriundos do cérebro e da medula espinal para os tecidos periféricos, e os neurônios aferentes trazem as informações da periferia para o SNC. Os neurônios aferentes proveem impulsos sensoriais para modular a função da divisão eferente por meio de arcos reflexos ou vias neurais que intermedeiam a ação reflexa.

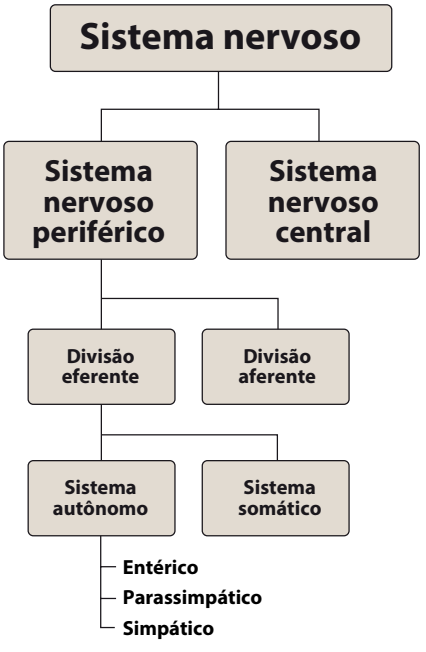



**Figura 3.1**
Organização do sistema nervoso.

### A. Divisão funcional do sistema nervoso

A porção eferente do sistema nervoso periférico é dividida em duas subdivisões funcionais principais: o sistema somático e o sistema autônomo (ver Fig. 3.1). Os neurônios eferentes somáticos estão envolvidos no

booksmedicos.org

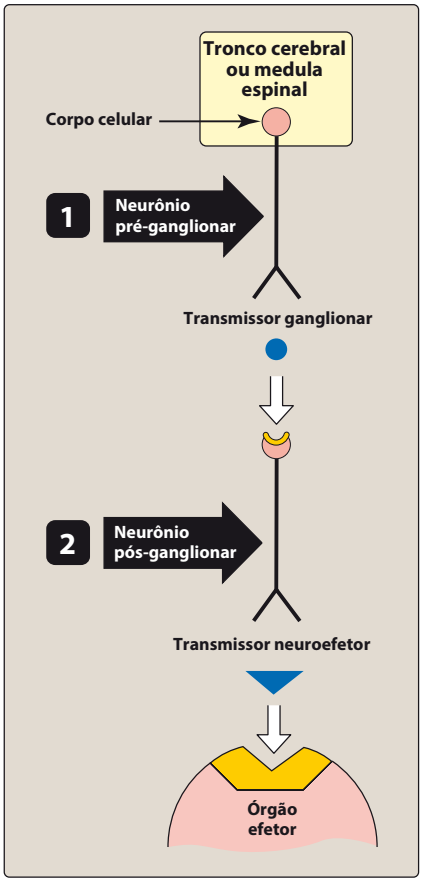



**Figura 3.2**
Neurônios eferentes do SNA.

controle voluntário de funções como a contração dos músculos esqueléticos, essencial para a locomoção. O SNA, por sua vez, regula as exigências diárias das funções corporais vitais sem a participação consciente do cérebro. Devido à natureza involuntária do SNA, bem como das suas funções, ele também é denominado sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário. Ele é composto de neurônios eferentes que inervam os músculos lisos das vísceras, o músculo cardíaco, o músculo vascular e as glândulas exócrinas, controlando, assim, a digestão, o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo e as secreções glandulares.

## B. Anatomia do sistema nervoso autônomo

1. **Neurônios eferentes:** O SNA transporta impulsos nervosos do SNC para os órgãos efetores por meio de dois tipos de neurônios eferentes: os pré-ganglionares e os pós-ganglionares (Fig. 3.2). O corpo celular da primeira célula nervosa, o neurônio pré-ganglionar, está localizado no interior do SNC. Os neurônios pré-ganglionares emergem do tronco cerebral ou da medula espinal e fazem conexão sináptica em gânglios (uma agregação de corpos celulares de nervos localizados no sistema nervoso periférico). Os gânglios funcionam como um relé entre o neurônio pré-ganglionar e a segunda célula nervosa, o neurônio pós-ganglionar. Os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares se originam nos gânglios. Em geral, os neurônios eferentes não são mielinizados e terminam nos órgãos efetores, como músculos lisos das vísceras, músculo cardíaco e glândulas exócrinas.

2. **Neurônios aferentes:** Os neurônios aferentes (fibras) do SNA são importantes na regulação reflexa desse sistema (p. ex., sentindo a pressão nos seios carotídeos e no arco aórtico) e na sinalização ao SNC para influenciar a resposta dos ramos eferentes do sistema.

3. **Neurônios simpáticos:** O SNA eferente é dividido nos sistemas nervosos simpático, parassimpático e entérico (Fig. 3.1). Anatomicamente, os neurônios simpáticos e parassimpáticos se originam no SNC e emergem de duas regiões diferentes da medula espinal. Os neurônios pré-ganglionares do sistema simpático se originam das regiões torácica e lombar da medula espinal (T1 a L2) e fazem sinapse em duas cadeias de gânglios que correm próximas e paralelas em cada lado da medula espinal. Os neurônios pré-ganglionares são curtos em comparação com os pós-ganglionares. Os axônios dos neurônios pós-ganglionares se estendem desses gânglios até os tecidos que eles inervam e regulam (ver Cap. 6). Na maioria dos casos, as terminações nervosas pré-ganglionares do sistema nervoso simpático ramificam-se muito, permitindo que um neurônio pré-ganglionar interaja com vários neurônios pós-ganglionares. Essa estruturação permite a esta divisão do SNA ativar numerosos órgãos efetores ao mesmo tempo. (Nota: a medula suprarrenal, como os gânglios simpáticos, recebe fibras pré-ganglionares do sistema simpático. A medula suprarrenal, em resposta à estimulação pelo neurotransmissor ganglionar acetilcolina, secreta epinefrina [adrenalina] e, em menor quantidade, norepinefrina, diretamente no sangue.)

4. **Neurônios parassimpáticos:** As fibras pré-ganglionares parassimpáticas emergem dos nervos craniais III (oculomotor), VII

booksmedicos.org

(facial), IX (glossofaríngeo) e X (vago), bem como da região sacral da medula espinal (S2 a S4), e fazem sinapse nos gânglios próximos dos órgãos efetores. (Nota: o nervo vago contém 90% das fibras parassimpáticas pré-ganglionares do organismo. Os neurônios pós-ganglionares desses nervos inervam a maioria dos órgãos nas cavidades torácica e abdominal.) Assim, em contraste com o sistema simpático, as fibras pré-ganglionares são longas, e as pós-ganglionares são curtas. Os gânglios se situam próximos ou no interior do órgão inervado. Na maioria dos casos, existe uma relação 1:1 entre os neurônios pré e pós-ganglionares, permitindo uma resposta localizada desse sistema.

5. **Neurônios entéricos:** O sistema nervoso entérico é a terceira divisão do SNA. Ele compreende uma coleção de fibras nervosas que inervam o trato gastrintestinal (TGI), o pâncreas e a vesícula biliar, constituindo-se no "cérebro do intestino". Esse sistema funciona independentemente do SNC e controla a motilidade, as secreções exócrinas e endócrinas e a microcirculação do TGI. Ele é modulado tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo parassimpático.

## C. Funções do sistema nervoso simpático

Embora continuamente ativa em algum grau (p. ex., na manutenção do tônus do leito vascular), a divisão simpática tem a propriedade de adequar a resposta às situações estressantes, como trauma, medo, hipoglicemia, frio e exercício (Fig. 3.3).

1. **Efeitos da estimulação da divisão simpática:** Os efeitos da estimulação do simpático são o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, a mobilização de reservas de energia do organismo e o aumento do fluxo sanguíneo para os músculos e o coração, desviando-o da pele e dos outros órgãos internos. A estimulação simpática resulta em dilatação das pupilas e dos brônquios (Fig. 3.3). Ela também afeta a motilidade GI e a função da bexiga e dos órgãos sexuais.

2. **Reação de luta ou fuga:** As alterações experimentadas pelo organismo durante emergências são referidas como reações de luta ou fuga (Fig. 3.4). Essas reações são iniciadas tanto por ativação simpática direta dos órgãos efetores quanto por estimulação da medula suprarrenal, liberando epinefrina e, em menor extensão, norepinefrina. Os hormônios liberados pela medula suprarrenal entram na circulação sanguínea e promovem resposta nos órgãos efetores, que contêm receptores adrenérgicos (ver Cap. 6). O sistema nervoso simpático tende a funcionar como uma unidade e, com frequência, descarrega como um sistema completo – por exemplo, durante um exercício intenso ou em reações de medo (Fig. 3.4). Esse sistema, com sua distribuição difusa das fibras pós-ganglionares, está envolvido com uma ampla variedade de atividades fisiológicas. Embora não seja essencial para a vida, é um sistema importante que prepara o organismo para lidar com situações incertas e estímulos inesperados.

## D. Funções do sistema nervoso parassimpático

A divisão parassimpática está envolvida com a manutenção da homeostasia do organismo. Ela é essencial para a vida, pois mantém funções

booksmedicos.org

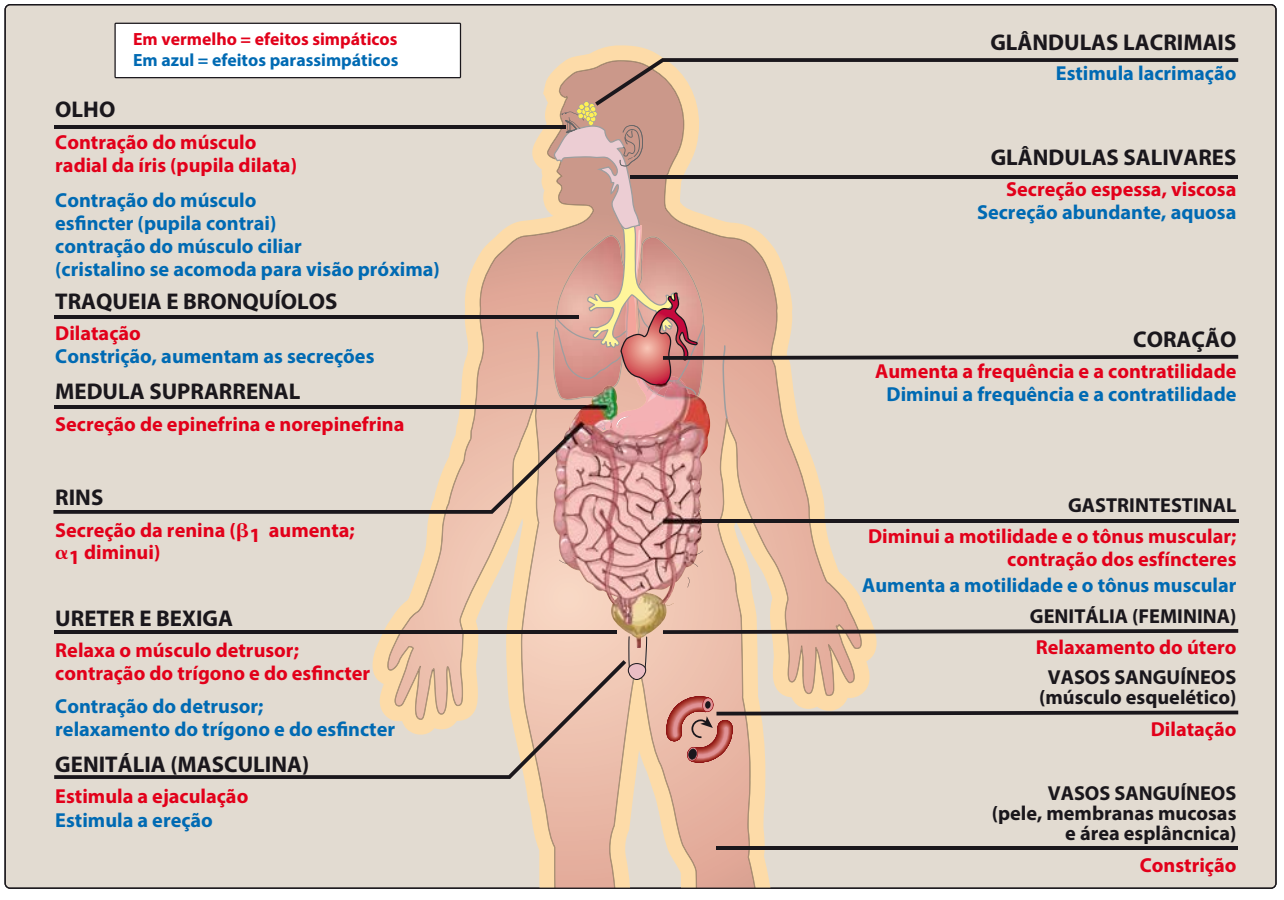



**Figura 3.3**

Ação dos sistemas nervosos parassimpático e simpático nos órgãos efetores.

corporais essenciais como a digestão e eliminação de resíduos. A divisão parassimpática geralmente atua para opor ou equilibrar as ações da divisão simpática e, em geral, predomina sobre o sistema simpático e situações de "repouse e digira". Ao contrário do sistema simpático, o parassimpático nunca "descarrega" como um sistema completo. Se isso acontecer, ele produz sintomas massivos, indesejáveis e desagradáveis, como micção e defecação involuntária. As fibras parassimpáticas que inervam órgãos específicos tais como intestinos, coração ou olhos são ativadas separadamente, e o sistema funciona afetando esses órgãos individualmente.

## E. Papel do sistema nervoso central no controle das funções autônomas

Embora o SNA seja um sistema motor, ele requer impulsos sensoriais de estruturas periféricas para proporcionar informações sobre o estado corrente do organismo. Essa retroalimentação é proporcionada pelas ondas de impulsos aferentes, originadas nas vísceras e em outras estruturas inervadas pelo sistema autônomo, que vão até os centros integradores no SNC, como o hipotálamo, o bulbo e a medula espinal. Esses centros respondem ao estímulo enviando impulsos reflexos eferentes por meio do SNA.

booksmedicos.org

1. **Arcos reflexos:** A maioria dos impulsos aferentes é transformada involuntariamente em respostas reflexas. Por exemplo, uma queda da pressão arterial determina que neurônios sensíveis à pressão (barorreceptores no coração, na veia cava, no arco aórtico e nos seios carotídeos) enviem menos impulsos aos centros cardiovasculares no cérebro. Isso determina uma resposta reflexa de aumento do débito simpático ao coração e aos vasos e diminui o débito parassimpático para o coração, resultando em aumento compensador da pressão arterial e taquicardia (Fig. 3.5). (Nota: em cada caso, o arco reflexo do SNA compreende um ramo sensorial [aferente] e um ramo motor [eferente ou efetor].)

2. **Emoções e o SNA:** Estímulos que provocam sensações fortes, como raiva, medo ou prazer, podem modificar a atividade do SNA.

## F. Inervação pelo sistema nervoso autônomo

1. **Inervação dupla:** A maioria dos órgãos do organismo é inervada por ambas as divisões do SNA. Assim, a inervação parassimpática vagal diminui a frequência cardíaca, e a inervação simpática a aumenta. Apesar dessa inervação dual, em geral um sistema predomina no controle da atividade de um determinado órgão. Por exemplo, no coração, o nervo vago é o fator predominante no controle da frequência. Esse tipo de antagonismo é dinâmico e tem ajuste fino contínuo, visando ao controle homeostático da função orgânica.

2. **Órgãos que recebem apenas a inervação simpática:** Embora a maioria dos tecidos receba inervação dual, alguns órgãos efetores, como a medula suprarrenal, os rins, os músculos piloeretores e as glândulas sudoríparas, recebem somente inervação do sistema simpático.

## G. Sistema nervoso somático

O sistema nervoso somático eferente difere do SNA pelo fato de um único neurônio motor mielinizado, originado no SNC, ir diretamente ao músculo esquelético, sem a intermediação de gânglios. Como já salientado, o sistema nervoso somático está sob controle voluntário, ao passo que o SNA é involuntário. Em geral, as respostas na divisão somática são mais velozes do que as do SNA.

## H. Resumo das diferenças entre os nervos simpáticos, parassimpáticos e motores

A principal diferença na organização anatômica dos neurônios resulta em variações nas funções de cada divisão (Fig. 3.6). O sistema nervoso simpático é amplamente distribuído, inervando praticamente todos os sistemas efetores do organismo. Já a distribuição da divisão simpática é mais limitada. As fibras pré-ganglionares simpáticas têm uma influência muito mais ampla do que as fibras parassimpáticas e fazem sinapse com um número maior de fibras pós-ganglionares. Esse tipo de organização permite a descarga difusa do sistema nervoso simpático. A divisão parassimpática é mais limitada, com interações uma a uma, e os gânglios estão próximos ou no interior do órgão que inervam. Isso reduz o número de ramificações que a divisão parassimpática consegue fazer. (Uma exceção importante a esse arranjo é encontrada no plexo mioentérico, onde se verificou que um neurônio pré-ganglionar interage com 8 mil ou mais

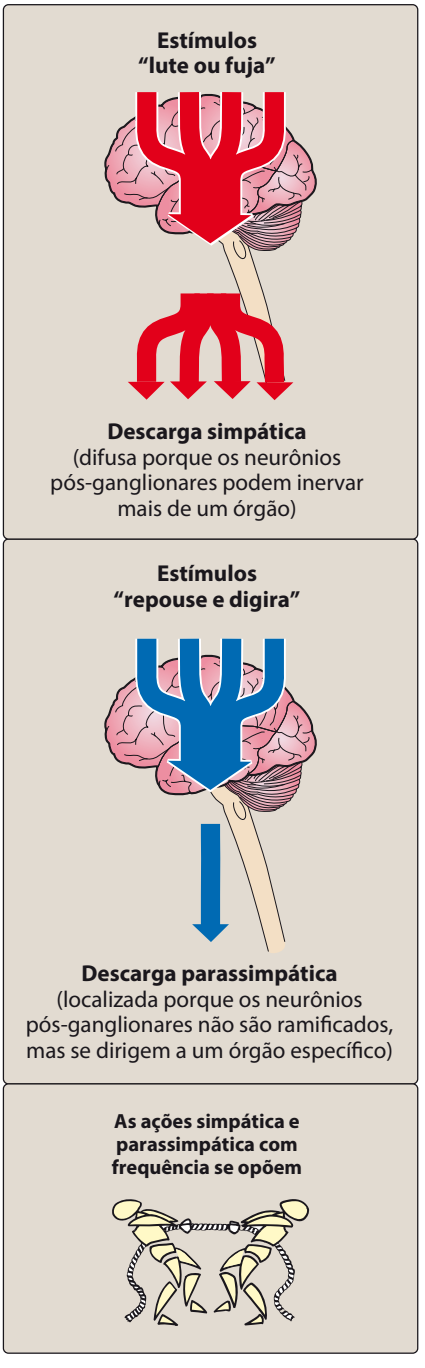



**Figura 3.4**
As ações simpática e parassimpática são desencadeadas por estímulos diferentes.

booksmedicos.org

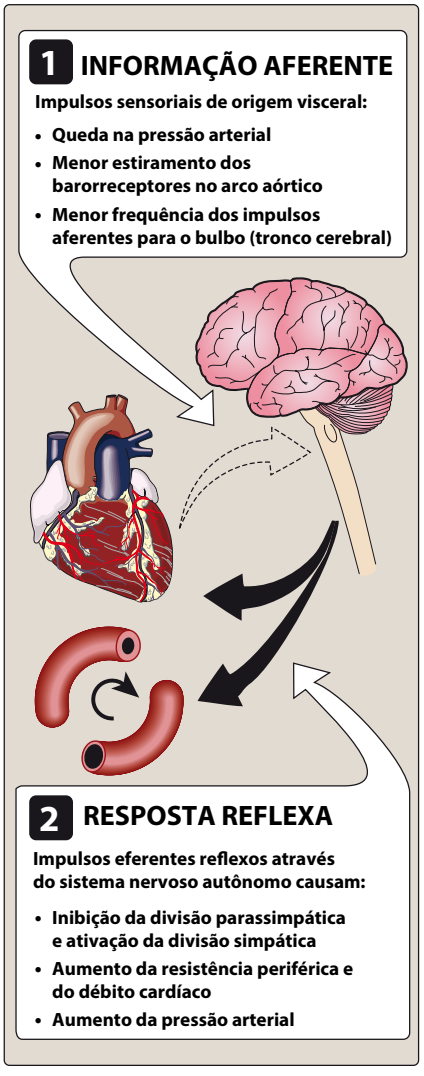



**Figura 3.5**

O arco reflexo barorreceptor responde à diminuição da pressão arterial.

fibras pós-ganglionares.) O arranjo anatômico do sistema parassimpático resulta em funções distintas dessa divisão. O sistema nervoso somático inerva os músculos esqueléticos. Um axônio motor somático é altamente ramificado, e cada ramo inerva uma fibra muscular simples. Assim, um neurônio motor somático pode inervar 100 fibras musculares. Esse arranjo leva à formação da unidade motora. A ausência de gânglios e a mielinização dos nervos motores permitem uma resposta rápida por este sistema nervoso somático.

## III. SINALIZAÇÃO QUÍMICA ENTRE AS CÉLULAS

A neurotransmissão no SNA é um exemplo de um processo mais geral de sinalização química entre as células. Além da neurotransmissão, outros tipos de sinalização química incluem a secreção de hormônios e a liberação de mediadores locais (Fig. 3.7).

### A. Hormônios

Células endócrinas especializadas secretam hormônios na corrente sanguínea, por meio da qual se distribuem pelo organismo exercendo efeitos em células-alvo amplamente distribuídas (ver Caps. 24 até 27).

### B. Mediadores locais

A maioria das células do organismo secreta substâncias químicas que atuam localmente, ou seja, nas células do seu ambiente imediato. Como esses sinalizadores químicos são destruídos ou removidos rapidamente, eles não entram na circulação e não são distribuídos pelo organismo. A histamina (ver Cap. 30) e as prostaglandinas são exemplos de mediadores locais.

### C. Neurotransmissores

A comunicação entre os neurônios – e entre os neurônios e os órgãos efetores – ocorre por meio da emissão de sinais químicos específicos (neurotransmissores) pelos terminais nervosos. Essa liberação é desencadeada pela chegada do potencial de ação no terminal nervoso, levando à despolarização. Um aumento no $Ca^{2+}$ intracelular inicia a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica e a liberação do seu

| | SIMPÁTICO | PARASSIMPÁTICO |
|---|---|---|
| **Origem** | **Região torácica e lombar da medula espinal (toracolombar)** | **Área cerebral e sacral da medula espinal (craniossacral)** |
| **Comprimento das fibras** | **Pré-ganglionares curtas<br>Pós-ganglionares longas** | **Pré-ganglionares longas<br>Pós-ganglioinares curtas** |
| **Localização dos gânglios** | **Próximos à medula** | **Próximo ou no interior do órgão efetor** |
| **Ramificação das fibras pré-ganglionares** | **Extensa** | **Mínima** |
| **Distribuição** | **Ampla** | **Limitada** |
| **Tipos de respostas** | **Difusas** | **Discretas** |

**Figura 3.6**

Características dos sistemas nervosos simpático e parassimpático.

booksmedicos.org

conteúdo. Os neurotransmissores difundem-se rapidamente pela fenda ou pelo espaço sináptico (sinapse) entre os neurônios e combinam-se com receptores específicos na célula pós-sináptica (alvo).

1. **Receptores de membrana:** Todos os neurotransmissores e a maioria dos hormônios e mediadores locais são muito hidrofílicos para penetrar a camada bimolecular lipídica das membranas plasmáticas das células-alvo. Então, o sinal é mediado pela ligação a receptores específicos na superfície celular dos órgãos-alvo. (Nota: o receptor é definido como um local de reconhecimento de uma substância. Ele apresenta especificidade de ligação e é acoplado a processos que, por fim, provocam uma resposta. A maioria dos receptores é proteína [ver Cap. 2].)

2. **Tipos de neurotransmissores:** Embora mais de 50 moléculas sinalizadoras tenham sido identificadas no sistema nervoso, norepinefrina (e epinefrina), acetilcolina, dopamina, serotonina, histamina e ácido γ-aminobutírico (GABA) estão envolvidos mais comumente com as ações dos fármacos terapeuticamente úteis. Cada uma dessas substâncias sinalizadoras se liga a uma família específica de receptores. A acetilcolina e a norepinefrina são os principais sinalizadores químicos no SNA, e uma ampla variedade de neurotransmissores funciona no SNC. A fibra nervosa autônoma pode ser dividida em dois grupos com base no tipo de neurotransmissor liberado.

   a. **Acetilcolina:** Se a transmissão é mediada pela acetilcolina, o neurônio é denominado colinérgico (Fig. 3.8 e Caps. 4 e 5). A acetilcolina intermedeia a transmissão do impulso nervoso por meio dos gânglios autônomos nos sistemas nervosos simpático e parassimpático. Ela é a neurotransmissora na medula da suprarrenal. A transmissão dos nervos pós-ganglionares autônomos para órgãos efetores no sistema parassimpático e para alguns órgãos do sistema simpático também envolve a liberação de acetilcolina. No sistema nervoso somático, a transmissão na junção neuromuscular (ou seja, entre a fibra nervosa e o músculo voluntário) também é colinérgica (Fig. 3.8).

   b. **Norepinefrina e epinefrina:** Quando a norepinefrina e a epinefrina são os neurotransmissores, a fibra é denominada adrenérgica (Fig. 3.8 e Caps. 6 e 7). No sistema simpático, a norepinefrina intermedeia a transmissão dos impulsos dos nervos pós-ganglionares autônomos para o órgão efetor. (Nota: poucas fibras simpáticas, como aquelas envolvidas na sudorese, são colinérgicas, e, para simplificação, elas não são representadas na Fig. 3.8.)

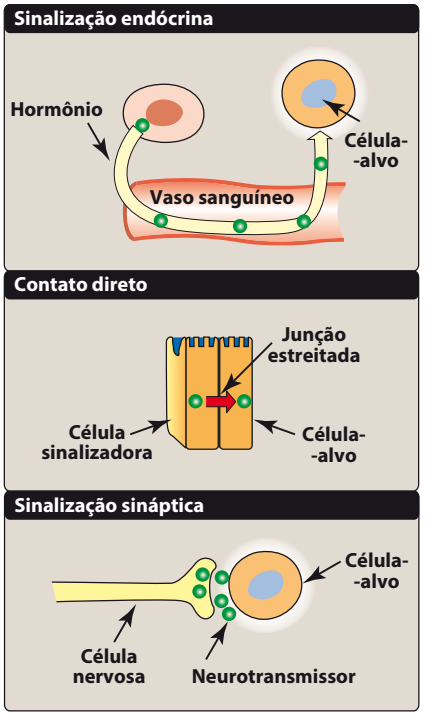



**Figura 3.7**
Alguns mecanismos usados comumente para a transmissão de sinais reguladores entre as células.

## IV. TRANSDUÇÃO DO SINAL NA CÉLULA EFETORA

A ligação dos sinalizadores químicos aos receptores ativa processos enzimáticos no interior da membrana celular. No final, esses processos resultam uma resposta celular, como fosforilação de proteínas intracelulares ou alterações na condutividade de canais iônicos. O neurotransmissor pode ser imaginado como um sinal, e o receptor, como detector do sinal e transdutor. Moléculas segundas mensageiras, produzidas em resposta à ligação do neurotransmissor, traduzem o sinal extracelular em uma resposta que pode

booksmedicos.org

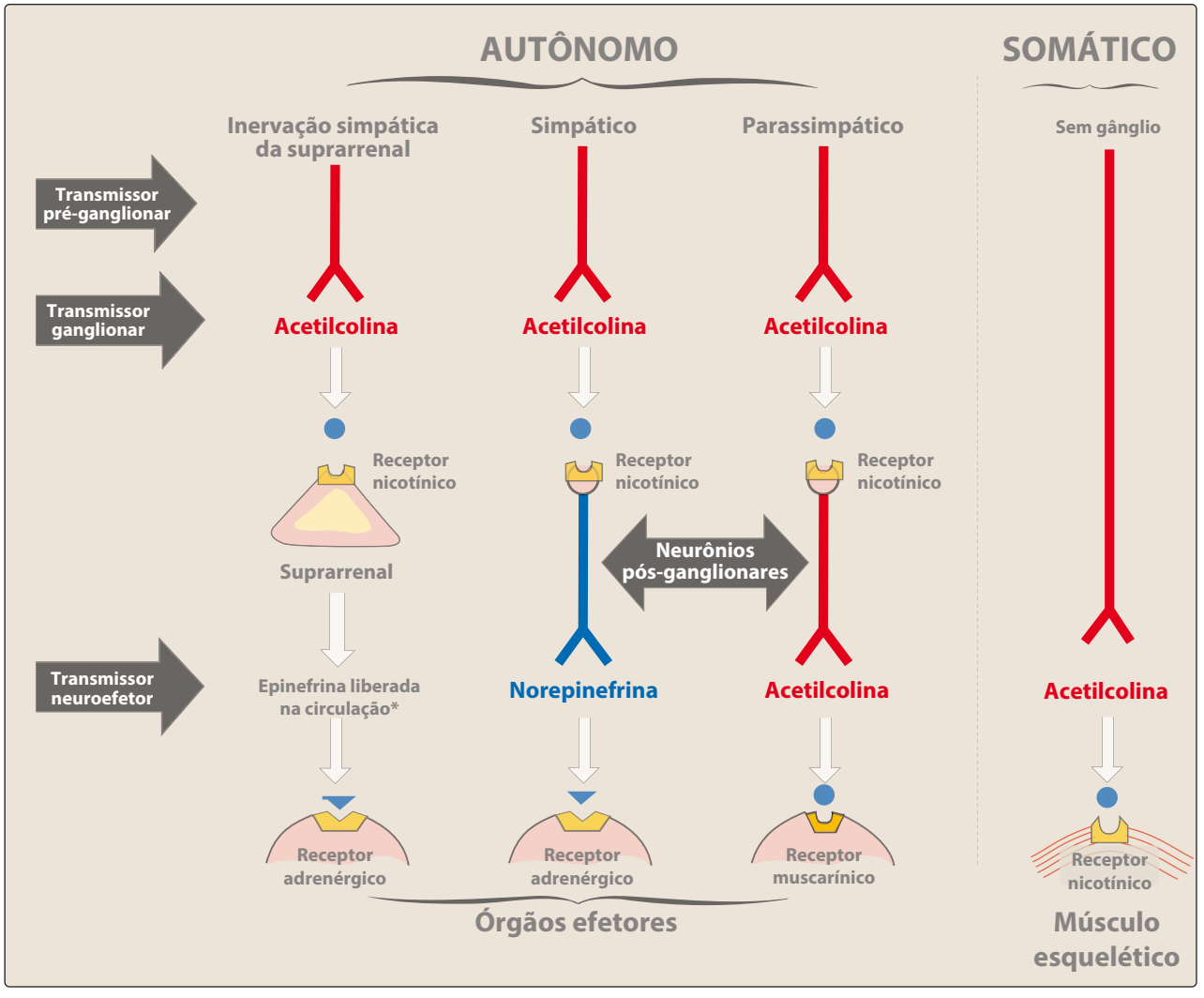



**Figura 3.8**

Resumo dos neurotransmissores liberados e dos tipos de receptores encontrados nos sistemas nervosos autônomo e somático. Os neurônios colinérgicos estão representados em vermelho, e os adrenérgicos, em azul. (Nota: este diagrama não mostra que os gânglios parassimpáticos estão próximos ou na própria superfície dos órgãos efetores e que as fibras pós-ganglionares em geral são mais curtas do que as fibras pré-ganglionares. Em contraste, os gânglios do sistema nervoso simpático estão próximos da medula espinal. As fibras pós-ganglionares são longas, permitindo uma ramificação extensa para inervar mais de um sistema orgânico. Essa disposição permite que o sistema nervoso simpático envie impulsos como uma unidade.) *80% de epinefrina e 20% de norepinefrina são liberados da suprarrenal.

ser propagada mais adiante ou amplificada no interior da célula. Cada componente serve como um elo na comunicação entre eventos extracelulares e alterações químicas no interior da célula (ver Cap. 2).

## A. Receptores de membrana que afetam a permeabilidade iônica (receptores ionotrópicos)

Os receptores de neurotransmissores são proteínas de membrana que disponibilizam o local de ligação que reconhece e responde à molécula

booksmedicos.org

neurotransmissora. Alguns receptores, como os nicotínicos pós-sinápticos nas células musculares esqueléticas, estão ligados diretamente a canais iônicos de membrana. Por isso, a ligação do neurotransmissor ocorre rapidamente (em fração de milissegundos) e afeta diretamente a permeabilidade iônica (Fig. 3.9A). Esses tipos de receptores são conhecidos como receptores ionotrópicos.

## B. Receptores de membrana acoplados a segundos mensageiros (receptores metabotrópicos)

Vários receptores não são acoplados diretamente a canais iônicos. Nesses casos, o receptor sinaliza o reconhecimento da ligação de um neurotransmissor, iniciando uma série de reações, que no final resultam em uma resposta intracelular específica. Moléculas segundas mensageiras – assim denominadas porque intervêm entre a mensagem inicial (neurotransmissor ou hormônio) e o efeito final na célula – são parte de uma cascata de eventos que traduz a ligação do neurotransmissor em uma resposta celular, em geral, com a intervenção de uma proteína G. Os dois segundos mensageiros mais amplamente reconhecidos são os sistemas adenililciclase e cálcio-fosfatidilinositol (Fig. 3.9B, C). Os receptores acoplados ao sistema de segundo mensageiro são denominados receptores metabotrópicos. Os receptores muscarínicos e adrenérgicos são exemplos de receptores metabotrópicos.

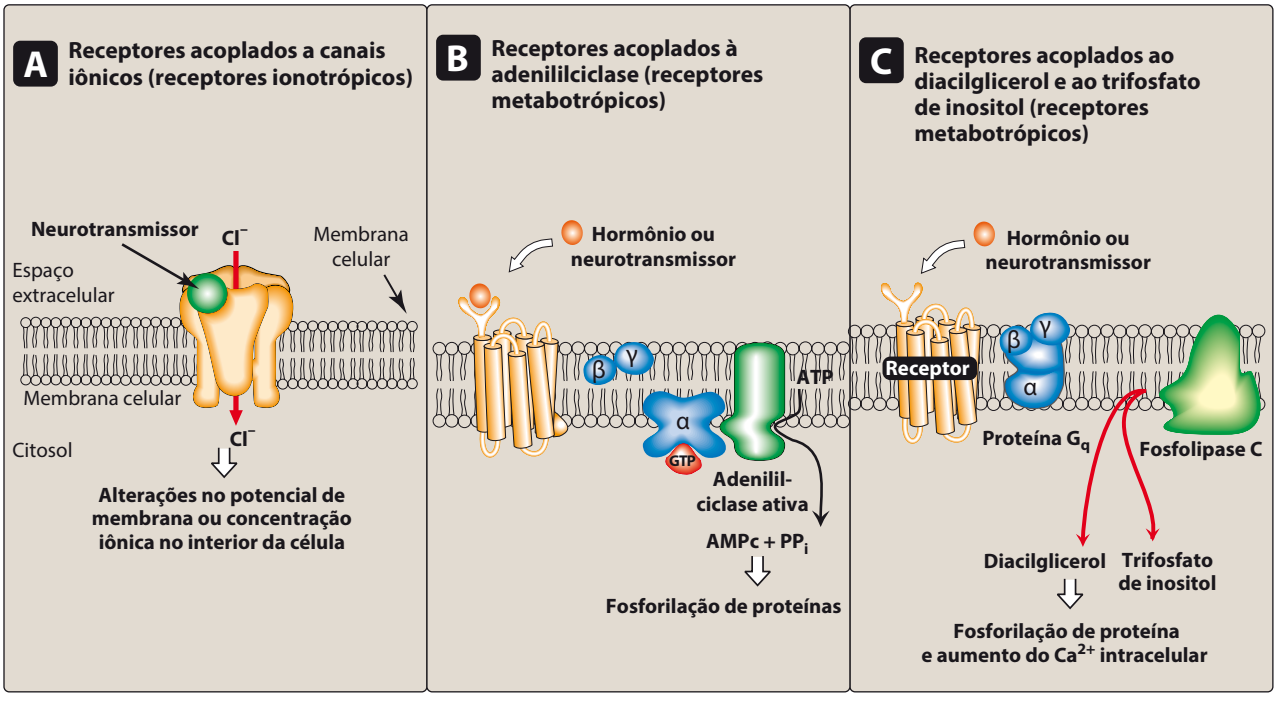



**Figura 3.9**
Três mecanismos pelos quais a ligação com o neurotransmissor leva a um efeito biológico.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

3.1 Qual das seguintes opções é correta com relação ao SNA?

A. Os neurônios aferentes levam sinais do SNC para os órgãos efetores.
B. O neurotransmissor no gânglio parassimpático é a norepinefrina.
C. O neurotransmissor no gânglio simpático é acetilcolina.
D. Os neurônios simpáticos liberam acetilcolina nos órgãos efetores.
E. Os neurônios parassimpáticos liberam norepinefrina nos órgãos efetores.

Resposta correta = C. O neurotransmissor nos gânglios simpáticos e parassimpáticos é a acetilcolina. Os neurônios simpáticos liberam norepinefrina, e os parassimpáticos liberam acetilcolina na célula efetora. Os neurônios aferentes transportam sinais da periferia para o SNC.

3.2 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos neurônios motores somáticos?

A. O neurotransmissor no gânglio do neurônio motor somático é acetilcolina.
B. O neurotransmissor no gânglio do neurônio motor somático é norepinefrina.
C. O neurônio motor somático inerva músculos lisos.
D. Os neurônios motores somáticos não possuem gânglios.
E. As respostas nos neurônios motores somáticos geralmente são mais lentas do que no SNA.

Reposta correta = D. Os neurônios motores somáticos inervam os músculos esqueléticos (não os músculos lisos) e não têm gânglios. As respostas A e B são incorretas porque não há gânglios. As respostas no sistema nervoso somático motor são mais rápidas comparadas com aquelas do sistema nervoso autônomo, devido à ausência de gânglios no primeiro.

3.3 Qual das seguintes alterações fisiológicas pode ocorrer quando a pessoa é surpreendida por uma onça?

A. Aumento da frequência cardíaca.
B. Aumento do lacrimejamento.
C. Constrição da pupila (miose).
D. Aumento da motilidade gástrica.

Resposta correta = A. Quando uma pessoa está diante de uma reação de luta ou fuga, como no caso de um ataque de onça, é ativado o sistema simpático. A ativação do sistema simpático causa aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial com diminuição (e não aumento) da motilidade gástrica. Ela também causa dilatação (e não constrição) da pupila e inibição de lacrimejamento.

3.4 Teoricamente, qual das seguintes alterações pode ocorrer em uma pessoa quando o sistema parassimpático é inibido por um fármaco?

A. Redução da frequência cardíaca.
B. Constrição da pupila (miose).
C. Aumento da motilidade gástrica.
D. Boca seca (xerostomia).
E. Contração do músculo detrusor da bexiga.

Resposta correta = D. A ativação do sistema parassimpático causa redução da frequência cardíaca, constrição da pupila, aumento da motilidade gástrica e salivação, e contração do músculo vesical. Por isso, a inibição do sistema parassimpático causa aumento da frequência cardíaca, dilatação da pupila, diminuição da motilidade gástrica, boca seca e relaxamento do músculo detrusor.

3.5 Qual das seguintes afirmações é correta em relação aos sistemas simpático e parassimpático?

A. A acetilcolina ativa receptores muscarínicos.
B. A acetilcolina ativa receptores adrenérgicos.
C. A norepinefrina ativa receptores muscarínicos.
D. A ativação do sistema simpático causa queda da pressão arterial.

Resposta correta = A. A acetilcolina é o neurotransmissor no sistema colinérgico e ativa receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, e não receptores adrenérgicos. A norepinefrina ativa receptores adrenérgicos, e não receptores muscarínicos. A ativação do sistema simpático causa aumento na pressão arterial (e não queda da pressão) devido à vasoconstrição e à estimulação do coração.

3.6 Qual das seguintes afirmativas com relação ao sistema nervoso parassimpático está correta?

A. O sistema parassimpático usa norepinefrina como neurotransmissor.
B. O sistema parassimpático com frequência reage como um sistema funcional unitário.
C. A divisão parassimpática está envolvida na acomodação da visão próxima, no movimento do alimento e na micção.
D. As fibras pós-ganglionares da divisão parassimpática são longas em comparação com as do sistema nervoso simpático.
E. O sistema parassimpático controla a secreção da suprarrenal.

Resposta correta = C. O sistema nervoso parassimpático mantém as funções corporais essenciais, como visão, movimento do alimento e micção. Ele usa acetilcolina, e não norepinefrina, como neurotransmissor e reage como fibras discretas que são ativadas separadamente. As fibras pós-ganglionares do sistema parassimpático são curtas em comparação com as da divisão simpática. A suprarrenal está sob o controle do sistema simpático.

booksmedicos.org

3.7 Qual das seguintes opções é correta com relação a neurotransmissores e neurotransmissão?

A. Neurotransmissores são liberados dos terminais nervosos pré-sinápticos.
B. A liberação de neurotransmissores é iniciada pela chegada do potencial de ação na célula pós-sináptica.
C. Os níveis de cálcio intracelular no neurônio caem antes da liberação do neurotransmissor.
D. Serotonina e dopamina são os neurotransmissores primários no SNA.

Resposta correta = A. Os neurotransmissores são liberados dos neurônios pré-sinápticos estimulados pela chegada de um potencial de ação no neurônio pré-sináptico (não na célula pós-sináptica). Quando um potencial de ação alcança o neurônio pré-sináptico, entra cálcio no neurônio pré-sináptico, e o nível de cálcio no neurônio aumenta antes da liberação do neurotransmissor. Os principais neurotransmissores no SNA são norepinefrina e acetilcolina.

3.8 Um homem idoso foi levado ao pronto-socorro após a ingestão de grande quantidade de comprimidos de *carvedilol*, um fármaco que bloqueia receptores $\alpha_1$, $\beta_1$ e $\beta_2$ adrenérgicos, os quais medeiam principalmente efeitos cardiovasculares da epinefrina e da norepinefrina no organismo. Qual dos seguintes sintomas é esperado neste paciente?

A. Aumento da frequência cardíaca (taquicardia).
B. Diminuição da frequência cardíaca (bradicardia).
C. Dilatação da pupila (midríase).
D. Aumento da pressão arterial.

Resposta correta = B. A ativação dos receptores $\alpha_1$ causa midríase, vasoconstrição e aumento da pressão arterial. A ativação dos receptores $\beta_1$ aumenta a frequência e a contratilidade cardíaca e a pressão arterial. A ativação dos receptores $\beta_2$ causa dilatação dos bronquíolos e relaxamento dos vasos dos músculos esqueléticos. Assim, a inibição desses receptores causará relaxamento dos vasos (bloqueio $\alpha_1$), redução da frequência cardíaca (bloqueio $\beta_1$), redução na contratilidade cardíaca (bloqueio $\beta_1$), redução da pressão arterial, broncoconstrição (bloqueio $\beta_2$) e constrição dos vasos sanguíneos que suprem os músculos esqueléticos (bloqueio $\beta_2$).

3.9 As seguintes afirmativas são corretas com relação ao controle central das funções autônomas, EXCETO qual?

A. Os barorreceptores são sensores de pressão localizados em vários locais do sistema cardiovascular.
B. O sistema parassimpático é ativado pelo SNC em resposta à queda súbita da pressão arterial.
C. O sistema parassimpático é ativado pelo SNC em resposta ao aumento súbito da pressão arterial.
D. O sistema simpático é ativado pelo SNC em resposta à queda súbita da pressão arterial.

Resposta correta = B. Quando ocorre uma queda brusca na pressão arterial, os barorreceptores enviam sinais ao cérebro, que ativa o sistema simpático (não o sistema parassimpático) para restabelecer os valores de pressão arterial normais.

3.10 Qual das seguintes sentenças é correta com relação aos receptores de membrana e à transdução de sinal?

A. Os neurotransmissores do SNA se ligam a receptores de membrana na célula efetora, o que leva a eventos intracelulares.
B. Os receptores muscarínicos colinérgicos são exemplos de receptores inotrópicos.
C. Os receptores nicotínicos colinérgicos são exemplos de receptores metabotrópicos.
D. Os receptores metabotrópicos ativam diretamente os canais iônicos.

Resposta correta = A. Os neurotransmissores geralmente se ligam a receptores de membrana nas células efetoras pós-sinápticas e causam efeitos celulares. A acetilcolina se liga aos receptores colinérgicos muscarínicos nas células efetoras e ativa a via de segundo mensageiro na célula efetora, o que causa os eventos celulares. Esses tipos de receptores que são acoplados com o sistema de segundos mensageiros são denominados metabotrópicos. Assim, os receptores metabotrópicos não ativam diretamente os canais iônicos. A acetilcolina também se liga com receptores colinérgicos nicotínicos e ativa diretamente canais iônicos nas células efetoras. Esses receptores que ativam canais iônicos diretamente são denominados de receptores ionotrópicos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Agonistas colinérgicos

# 4

Rajan Radhakrishnan

## I. RESUMO

Os fármacos que afetam o sistema nervoso autônomo (SNA) são divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de neurônio envolvido nos seus mecanismos de ação. Os fármacos colinérgicos (descritos neste e no próximo capítulo) atuam em receptores que são ativados pela acetilcolina (ACh), e os fármacos adrenérgicos (Caps. 6 e 7) atuam em receptores que são estimulados pela norepinefrina ou pela epinefrina. Os fármacos colinérgicos e adrenérgicos atuam estimulando ou bloqueando receptores do SNA. A Figura 4.1 resume os agonistas colinérgicos discutidos neste capítulo.

| AÇÃO DIRETA |
|---|
| *Acetilcolina* |
| *Betanecol* |
| *Carbacol* |
| *Cevimelina* |
| *Nicotina* |
| *Pilocarpina* |
| **AÇÃO INDIRETA (Reversíveis)** |
| *Ambenônio* |
| *Donepezila* |
| *Edrofônio* |
| *Fisostigmina* |
| *Galantamina* |
| *Neostigmina* |
| *Piridostigmina* |
| *Rivastigmina* |
| **AÇÃO INDIRETA (Irreversíveis)** |
| *Ecotiofato* |
| **REATIVADOR DA ACETILCOLINESTERASE** |
| *Pralidoxima* |

**Figura 4.1**
Resumo dos agonistas colinérgicos.

## II. O NEURÔNIO COLINÉRGICO

A fibra pré-ganglionar que termina na suprarrenal, o gânglio autônomo (tanto parassimpático como simpático) e as fibras pós-ganglionares da divisão parassimpática usam ACh como neurotransmissor (Fig. 4.2). A divisão pós-ganglionar simpática das glândulas sudoríparas também usa ACh. Além disso, neurônios colinérgicos inervam os músculos do sistema somático e também desempenham função importante no sistema nervoso central (SNC).

### A. A neurotransmissão nos neurônios colinérgicos

A neurotransmissão nos neurônios colinérgicos envolve seis etapas sequenciais: 1) síntese, 2) armazenamento, 3) liberação, 4) ligação da ACh ao receptor, 5) degradação do neurotransmissor na fenda sináptica (ou seja, o espaço entre os terminais nervosos e os receptores adjacentes localizados nos nervos ou órgãos efetores), e 6) reciclagem de colina e acetato (Fig. 4.3).

1. **Síntese de ACh:** A colina é transportada do líquido extracelular para o citoplasma do neurônio colinérgico por um sistema carregador dependente de energia que cotransporta sódio e pode ser inibido por *hemicolínio*. (Nota: a colina tem um nitrogênio quaternário e carrega permanentemente uma carga positiva; dessa forma, não

booksmedicos.org

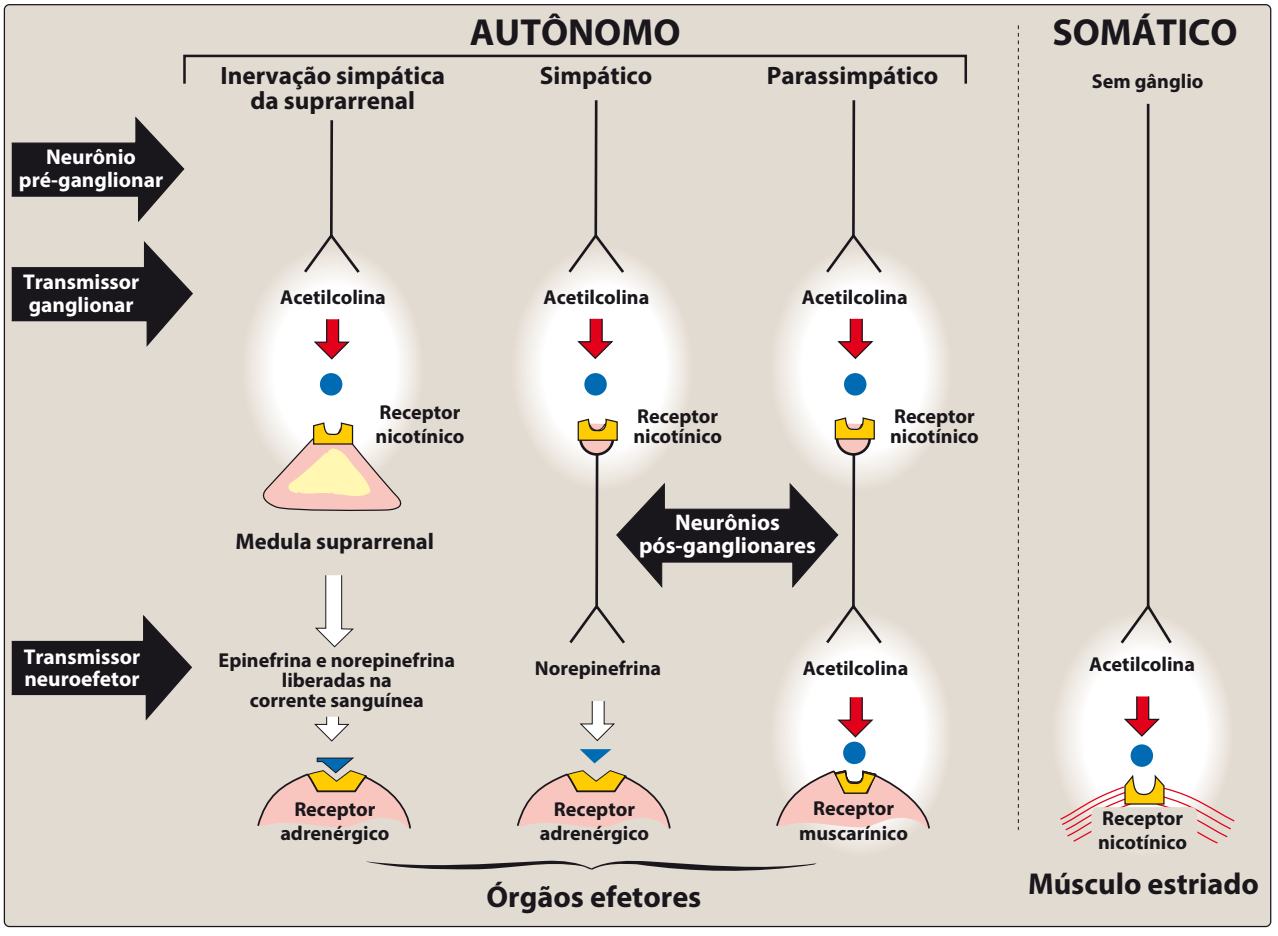



**Figura 4.2**

Locais de ação dos agonistas colinérgicos nos sistemas nervosos autônomo e somático.

consegue difundir-se através da membrana.) A captação da colina é o passo limitante da síntese de ACh. A colina-acetiltransferase catalisa a reação da colina com a acetilcoenzima A (CoA) para formar ACh (um éster) no citosol.

2. **Armazenamento da ACh em vesículas:** A ACh é empacotada em vesículas pré-sinápticas por um processo de transporte ativo acoplado ao efluxo de prótons. A vesícula madura contém não só ACh, mas também trifosfato de adenosina (ATP) e proteoglicano. A cotransmissão nos neurônios autônomos é uma regra, e não exceção. Isso significa que a maioria das vesículas contém o neurotransmissor primário (neste caso, a ACh) e o cotransmissor que aumenta ou diminui o efeito do neurotransmissor primário.

3. **Liberação da ACh:** Quando um potencial de ação, propagado por canais de sódio voltagem-dependentes, chega ao terminal nervoso, abrem-se canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana pré-sináptica, causando um aumento na concentração de cálcio intracelular. Níveis elevados de cálcio promovem a fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular e a liberação do seu conteúdo no espaço sináptico. Essa liberação pode ser bloqueada

booksmedicos.org

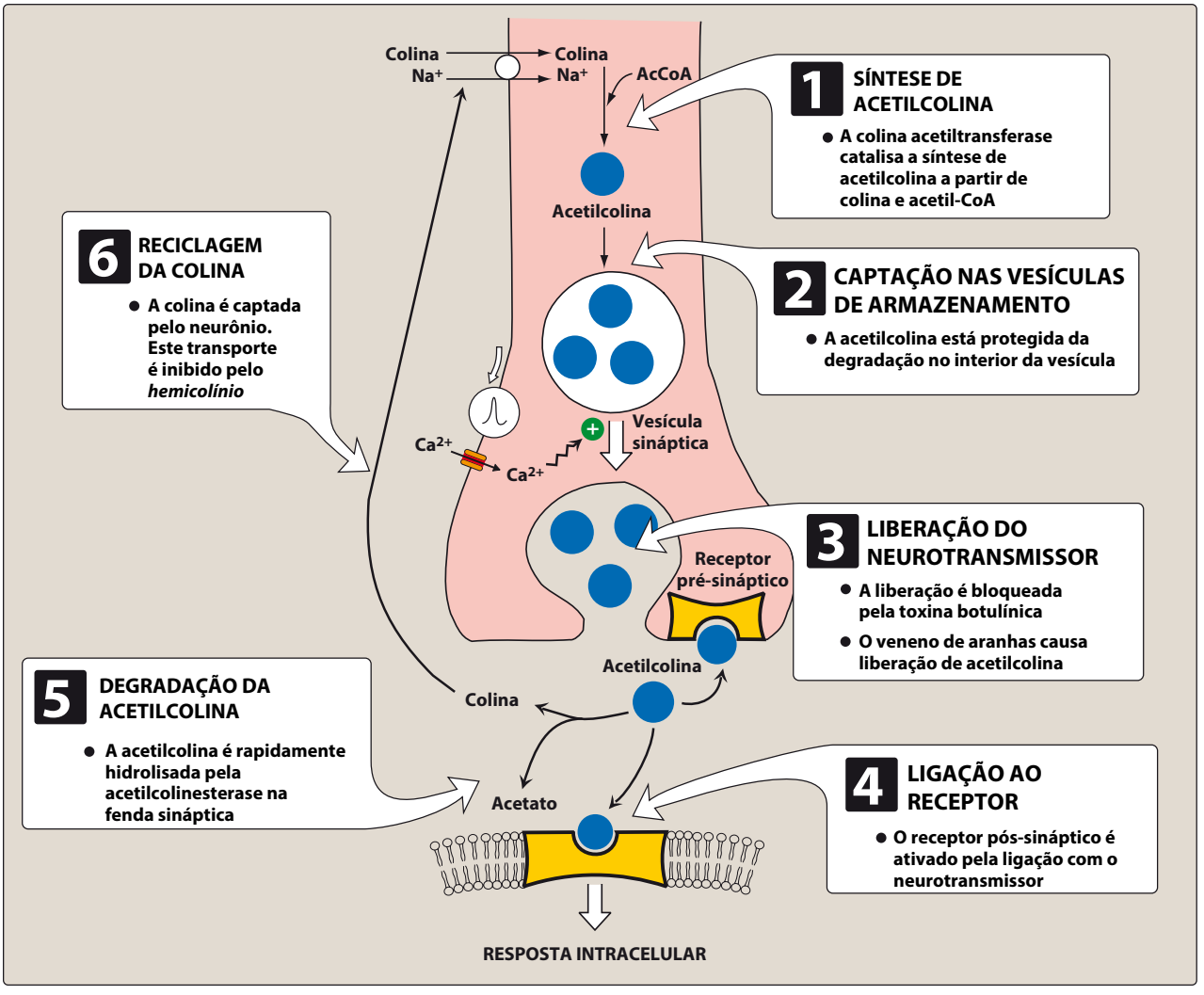



**Figura 4.3**

Síntese e liberação da acetilcolina do neurônio colinérgico.
AcCoA, acetilcoenzima A.

pela toxina botulínica. Em contraste, a toxina da aranha viúva-negra provoca a liberação de toda a ACh armazenada nas vesículas, esvaziando-a na fenda sináptica.

4. **Ligação com o receptor:** A Ach liberada das vesículas sinápticas difunde-se através do espaço sináptico e se liga a receptores pós-sinápticos na célula-alvo, ao receptor pré-sináptico na membrana do neurônio que liberou a Ach ou a outros receptores-alvo pré-sinápticos. Os receptores pós-sinápticos colinérgicos na superfície dos órgãos efetores são divididos em duas classes: muscarínicos e nicotínicos (Fig. 4.2). A ligação ao receptor leva a uma resposta fisiológica no interior da célula, como o início de um impulso nervoso na fibra pós-ganglionar ou a ativação de enzimas específicas nas células efetoras mediadas por moléculas segundas mensageiras.

5. **Degradação da ACh:** O sinal no local efetor pós-juncional termina rapidamente devido à hidrólise da ACh pela acetilcolinesterase

booksmedicos.org

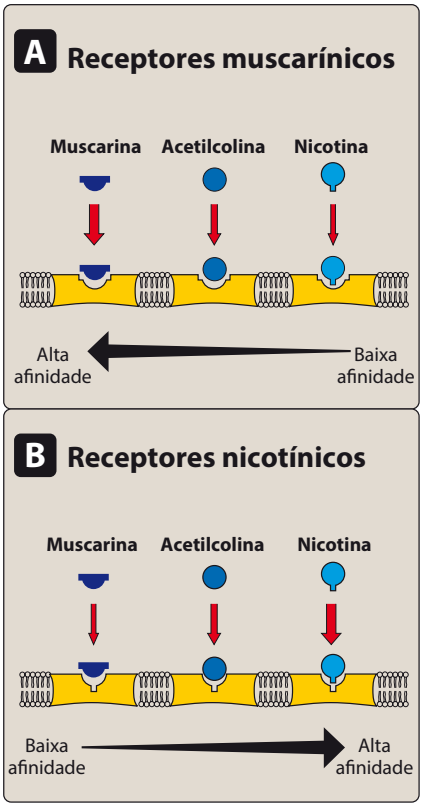



**Figura 4.4**
Tipos de receptores colinérgicos.

(AChE), formando colina e acetato na fenda sináptica (Fig. 4.3). (Nota: a butirilcolinesterase, às vezes denominada pseudocolinesterase, é encontrada no plasma, mas não desempenha função significativa na terminação do efeito da ACh na sinapse.)

6. **Reciclagem da colina:** A colina pode ser recaptada por um sistema de captação de alta afinidade acoplado ao sódio que transporta a molécula de volta para o neurônio. Ali, ela é acetilada em ACh, que é armazenada até a liberação por um potencial de ação subsequente.

## III. RECEPTORES COLINÉRGICOS (COLINOCEPTORES)

Duas famílias de receptores colinérgicos, designados muscarínicos e nicotínicos, podem ser diferenciadas entre si com base em suas diferentes afinidades para fármacos que mimetizam a ação da ACh (fármacos colinomiméticos).

### A. Receptores muscarínicos

Os receptores muscarínicos pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G (receptores metabotrópicos). Esses receptores, além de se ligarem à ACh, reconhecem a muscarina, um alcaloide que está presente em certos cogumelos venenosos. Porém, os receptores muscarínicos apresentam baixa afinidade pela nicotina (Fig. 4.4A). Há cinco subclasses de receptores muscarínicos. Contudo, somente os receptores $M_1$, $M_2$ e $M_3$ foram caracterizados funcionalmente.

1. **Localização dos receptores muscarínicos:** Esses receptores se localizam em gânglios do sistema nervoso periférico e em órgãos efetores autônomos, como coração, músculos lisos, cérebro e glândulas exócrinas. Embora os cinco subtipos sejam encontrados nos neurônios, receptores $M_1$ também são encontrados nas células parietais gástricas; $M_2$, nas células cardíacas e nos músculos lisos; e $M_3$, na bexiga, nas glândulas exócrinas e no músculo liso. (Nota: fármacos com ações muscarínicas preferencialmente estimulam receptores muscarínicos nesses tecidos, mas, em concentrações elevadas, podem mostrar alguma atividade em receptores nicotínicos.)

2. **Mecanismos de transdução do sinal pela ACh:** Inúmeros mecanismos moleculares diferentes transmitem o sinal gerado na ocupação do receptor pela ACh. Por exemplo, quando os receptores $M_1$ ou $M_3$ são ativados, o receptor sofre uma mudança conformacional e interage com uma proteína G, designada Gq, a qual, por sua vez, ativa a fosfolipase C. Isso leva à produção de segundos mensageiros trifosfato (1,4,5) de inositol ($IP_3$) e diacilglicerol (DAG). O $IP_3$ causa aumento no $Ca^{2+}$ intracelular. O cálcio, então, pode estimular ou inibir enzimas ou causar hiperpolarizacão, secreção ou contração. O DAG ativa a proteinocinase C, uma enzima que fosforila inúmeras proteínas no interior da célula. Em contraste, a ativação do subtipo $M_2$ no músculo cardíaco estimula a proteína G, denominada Gi, a qual inibe a adenililciclase e aumenta a condutância do $K^+$. O coração responde diminuindo a velocidade e a força de contração.

3. **Agonistas muscarínicos:** *A pilocarpina* é um exemplo de agonista muscarínico não seletivo usado no tratamento da xerostomia e

booksmedicos.org

do glaucoma. Atualmente, são feitos esforços para desenvolver agonistas e antagonistas muscarínicos que atuem em subtipos específicos de receptores. Agonistas dos receptores $M_1$ são investigados para o tratamento da doença de Alzheimer, e antagonistas dos receptores $M_3$, para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. (Nota: na atualidade, nenhum fármaco clinicamente importante interage apenas com receptores $M_4$ e $M_5$.)

### B. Receptores nicotínicos

Os receptores nicotínicos, além de ligarem a ACh, reconhecem a nicotina, mas têm baixa afinidade pela muscarina (Fig. 4.4B). O receptor nicotínico é composto de cinco subunidades e funciona como um canal iônico disparado pelo ligante. A ligação de duas moléculas de ACh provoca uma alteração conformacional que permite a entrada de íons sódio, resultando na despolarização da célula efetora. A nicotina em concentração baixa estimula o receptor; em concentração alta, o bloqueia. Os receptores nicotínicos estão localizados no SNC, na suprarrenal, nos gânglios autônomos e na junção neuromuscular (JNM) nos músculos esqueléticos. Aqueles localizados na JNM algumas vezes são designados $N_M$, e os outros, $N_N$. Os receptores nicotínicos dos gânglios autônomos diferem daqueles situados na JNM. Por exemplo, os receptores ganglionares são bloqueados seletivamente pela *mecamilamina*, ao passo que os receptores da JNM são bloqueados especificamente pelo *atracúrio*.

## IV. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE AÇÃO DIRETA

Os agonistas colinérgicos mimetizam os efeitos da ACh ligando-se diretamente aos colinoceptores (muscarínicos ou nicotínicos). Estes fármacos podem ser classificados em dois grupos: 1) ésteres da colina endógenos, que incluem a ACh e ésteres sintéticos de colina, como o *carbacol* e o *betanecol*; e 2) alcaloides de ocorrência natural, como a *nicotina* e a *pilocarpina* (Fig. 4.5). Todos os fármacos colinérgicos de ação direta têm efeitos mais prolongados do que a ACh. Alguns dos fármacos terapeuticamente mais úteis (*pilocarpina* e *betanecol*) se ligam preferencialmente aos receptores muscarínicos, e algumas vezes são referidos como fármacos muscarínicos. (Nota: os receptores muscarínicos estão localizados primariamente, mas não exclusivamente, nas junções neuroefetoras do sistema nervoso parassimpático.) Contudo, como um grupo, os agonistas de ação direta mostram pouca especificidade nas suas ações, o que limita sua utilidade clínica.

### A. Acetilcolina

A acetilcolina é um composto amônio quaternário que não consegue penetrar membranas. Embora seja o neurotransmissor de nervos parassimpáticos e somáticos, bem como dos gânglios autônomos, não tem importância terapêutica, devido à sua multiplicidade de ações (que provoca efeitos difusos) e à sua rápida inativação pelas colinesterases. A ACh tem atividade muscarínica e nicotínica. Suas ações incluem os itens descritos a seguir:

1. **Diminuição da frequência e do débito cardíaco:** As ações da ACh no coração mimetizam os efeitos da estimulação vagal. Por exemplo, se injetada por via intravenosa (IV), a ACh produz uma

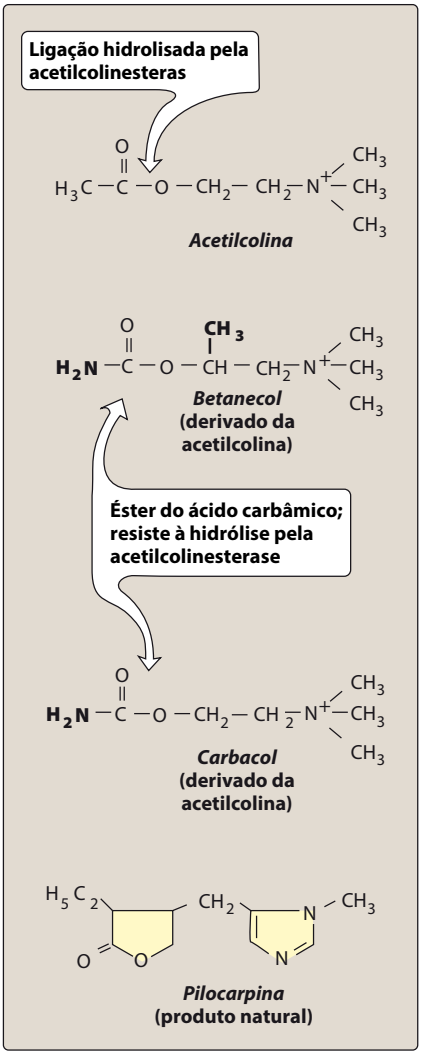



**Figura 4.5**
Comparação das estruturas de alguns agonistas colinérgicos.

booksmedicos.org

breve redução na frequência cardíaca (cronotropismo negativo) e no volume sistólico, como resultado da redução da frequência de descargas no nó sinoatrial (NSA). (Nota: a atividade vagal normal regula o coração pela liberação de ACh no NSA.)

2. **Diminuição da pressão arterial:** A injeção de ACh causa vasodilatação e diminuição da pressão sanguínea por mecanismo indireto. A ACh ativa receptores $M_3$ situados nas células endoteliais que cobrem o músculo liso dos vasos sanguíneos. Isso resulta na produção de óxido nítrico (NO) a partir da arginina. O NO então difunde-se até as células musculares lisas dos vasos para estimular a produção de proteinocinase G, levando à hiperpolarização e ao relaxamento do músculo liso por meio da inibição da fosfodiesterase-3. Na ausência da administração de fármacos colinérgicos, os receptores vasculares não têm função conhecida, pois a ACh nunca é liberada no sangue em quantidade significativa. A *atropina* bloqueia esses receptores muscarínicos e evita que a ACh produza vasodilatação.

3. **Outras ações:** No trato gastrintestinal (TGI), a ACh aumenta a secreção salivar e estimula as secreções e a motilidade intestinal. As secreções bronquiais também são aumentadas. No trato geniturinário, a ACh aumenta o tônus do músculo detrusor, causando micção. No olho, a ACh estimula a contração do músculo ciliar para a visão próxima e contrai o esfíncter da pupila, causando miose (constrição acentuada da pupila). A ACh (em solução a 1%) é instilada na câmara anterior do olho para produzir miose durante cirurgias oftálmicas.

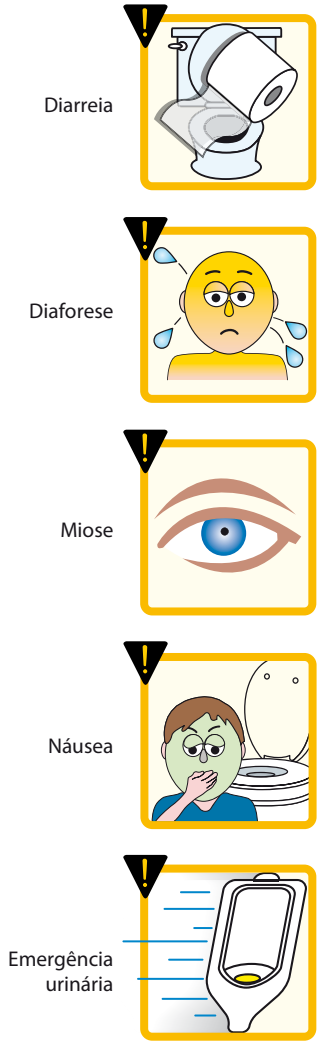



**Figura 4.6**
Alguns efeitos adversos observados com os agonistas colinérgicos.

## B. Betanecol

O *betanecol* é um éster carbamila não substituído, relacionado estruturalmente com a ACh (Fig. 4.5). O *betanecol* não é hidrolisado pela AChE (devido à esterificação do ácido carbâmico), embora seja inativado por meio de hidrólise por outras esterases. Ele não tem ações nicotínicas (pela presença do grupo metila), mas apresenta forte atividade muscarínica. Suas principais ações são na musculatura lisa da bexiga urinária e no TGI. Tem duração de ação de cerca de 1 hora.

1. **Ações:** O *betanecol* estimula diretamente os receptores muscarínicos, aumentando a motilidade e o tônus intestinal. Ele também estimula o músculo detrusor da bexiga e relaxa os músculos trígono e o esfíncter. Esses efeitos provocam a micção.

2. **Aplicações terapêuticas:** No tratamento urológico, o *betanecol* é usado para estimular a bexiga atônica, particularmente na retenção urinária não obstrutiva no pós-parto ou pós-operatório. O *betanecol* também pode ser usado no tratamento da atonia neurogênica, bem como no megacolo do intestino.

3. **Efeitos adversos:** O *betanecol* causa os efeitos da estimulação colinérgica generalizada (Fig. 4.6), que incluem sudoração (diaforese), salivação, rubor, diminuição da pressão arterial, náuseas, dor abdominal, diarreia e broncoespasmo. O sulfato de atropina pode ser administrado para superar as graves respostas cardiovasculares ou broncoconstritoras desse fármaco.

booksmedicos.org

## C. Carbacol (carbamilcolina)

O *carbacol* apresenta ações muscarínicas e nicotínicas. Como o *betanecol*, o *carbacol* é um éster do ácido carbâmico (Fig. 4.5) e um mau substrato para a AChE. Ele é biotransformado por outras esterases, mas em uma velocidade muito menor.

1. **Ações:** O *carbacol* tem amplos efeitos nos sistemas cardiovascular e gastrintestinal devido à sua atividade estimulante ganglionar, podendo primeiro estimular e depois deprimir esses sistemas. Ele pode causar liberação de epinefrina da suprarrenal por sua ação nicotínica. Instilado localmente no olho, o *carbacol* mimetiza os efeitos da ACh, causando miose e espasmo de acomodação, no qual o músculo ciliar permanece em um estado constante de contração.

2. **Usos terapêuticos:** Devido a sua alta potência, inespecificidade por receptor e duração de ação relativamente longa, o *carbacol* raras vezes é usado em terapêutica, exceto no olho, como fármaco miótico no tratamento do glaucoma, por causar contração pupilar e diminuição da pressão intraocular.

3. **Efeitos adversos:** Nas doses usadas em oftalmologia, ocorre pouco ou nenhum efeito adverso, devido à sua escassa penetrabilidade sistêmica (o *carbacol* é uma amina quaternária).

## D. Pilocarpina

O alcaloide *pilocarpina* é uma amina terciária e resiste à hidrólise pela AChE (Fig. 4.5). Comparado com a ACh e seus derivados, a *pilocarpina* é muito menos potente; porém, por não possuir carga elétrica, penetra no SNC nas dosagens terapêuticas. A *pilocarpina* apresenta atividade muscarínica e é usada primariamente em oftalmologia.

1. **Ações:** Aplicada localmente no olho, a *pilocarpina* produz rápida miose e contração do músculo ciliar. Quando o olho está em miose, ocorre espasmo de acomodação. A visão se torna fixa para uma distância particular, tornando impossível a focalização (Fig. 4.7). (Note o efeito oposto da *atropina*, um bloqueador muscarínico, no olho.) A *pilocarpina* é um dos mais potentes estimulantes das secreções, como suor, lágrimas e saliva, mas seu emprego para esses efeitos é limitado devido à sua falta de seletividade. O fármaco é útil em promover salivação nos pacientes com xerostomia resultante de irradiação na cabeça e no pescoço. A síndrome de Sjögren, caracterizada por xerostomia e falta de lágrimas, é tratada com comprimidos orais de *pilocarpina* e *cevimelina*, um fármaco colinérgico que também tem o inconveniente de ser inespecífico.

2. **Usos terapêuticos no glaucoma:** A *pilocarpina* é usada no tratamento do glaucoma e é o fármaco de escolha na redução emergencial da pressão intraocular nos glaucomas de ângulo aberto e ângulo fechado. A *pilocarpina* é extremamente eficaz na abertura da rede trabecular ao redor do canal de Schlemm, causando uma redução imediata na pressão intraocular devido à drenagem do humor aquoso. Essa ação ocorre em minutos, dura de 4 a 8 horas e pode ser repetida. (Nota: os inibidores da anidrase carbônica tópicos, como a *dorzolamida*, e o bloqueador β-adrenérgico *timolol* são eficazes no tratamento crônico do glaucoma, mas não são usados na redução da pressão intraocular de emergência.) A ação

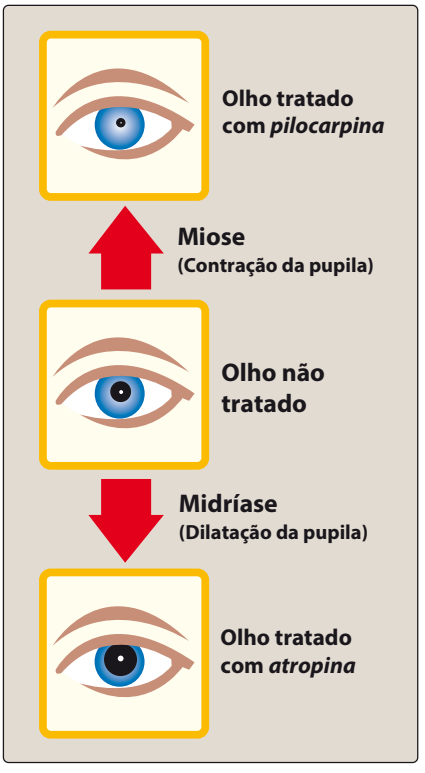



**Figura 4.7**

Ações da *pilocarpina* e da *atropina* na íris e no músculo ciliar do olho.

booksmedicos.org

miótica da *pilocarpina* também é útil na reversão da midríase devido à *atropina*.

3. **Efeitos adversos:** A *pilocarpina* pode causar visão turva, cegueira noturna e dor na testa. A intoxicação com esse fármaco se caracteriza pelo exagero de vários efeitos parassimpáticos, incluindo sudoração (diaforese) e salivação. Os efeitos são similares àqueles produzidos pelo consumo de cogumelos do gênero *Inocybe*. A administração parenteral de *atropina*, em dosagem que consegue atravessar a barreira cerebrospinal, é usada para antagonizar a toxicidade da *pilocarpina*.

## V. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA: ANTICOLINESTERÁSICOS (REVERSÍVEIS)

A AChE é uma enzima que especificamente hidrolisa a ACh a acetato e colina e, dessa forma, termina com sua ação. Localiza-se no terminal nervoso, onde está ligada à membrana pré e pós-sináptica. Os inibidores da AChE (fármacos anticolinesterásicos, ou inibidores da colinesterase) promovem ações colinérgicas indiretamente, prevenindo a degradação da ACh. Isso resulta em acúmulo de ACh na fenda sináptica (Fig. 4.8). Portanto, esses fármacos podem provocar uma resposta em todos os colinoceptores do organismo, incluindo os receptores muscarínicos e nicotínicos do SNA, bem como nas JNMs e no cérebro. Os inibidores reversíveis da AChE podem ser classificados como fármacos de ação curta ou intermediária.

### A. Edrofônio

O *edrofônio* é o protótipo do inibidor da AChE de ação curta. Ele se liga de modo reversível ao centro ativo da AChE, impedindo a hidrólise da ACh. Ele é absorvido rapidamente e tem duração de ação curta (10-20 minutos), devido à eliminação renal rápida. O *edrofônio* é uma amina quaternária, e suas ações são limitadas à periferia. É usado no diagnóstico da miastenia grave, uma doença autoimune causada por anticorpos contra o receptor nicotínico nas JNMs. Isso causa sua degradação e reduz o número de receptores disponíveis para interação com a ACh. A injeção IV do *edrofônio* leva a um rápido aumento da força muscular. Deve-se ter cuidado, pois o excesso desse fármaco pode provocar uma crise colinérgica (a *atropina* é o antagonista). O *edrofônio* pode ser usado também para avaliar o tratamento inibidor da colinesterase, para diferenciar entre crises colinérgicas e miastênicas e para reverter os efeitos de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes após a cirurgia. Devido à disponibilidade de outros fármacos, o uso do *edrofônio* se tornou limitado.

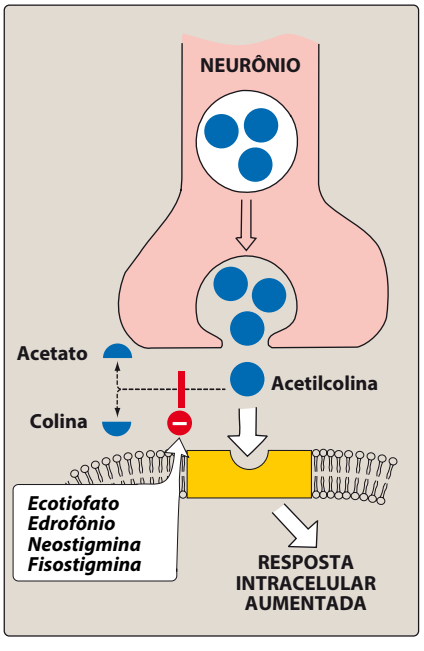



**Figura 4.8**
Mecanismos de ação dos agonistas colinérgicos indiretos.

### B. Fisostigmina

A *fisostigmina* é um éster nitrogenado do ácido carbâmico encontrado em plantas e é uma amina terciária. Ela é substrato da AChE, com quem forma um intermediário carbamilado relativamente estável, que, então, se torna reversivelmente inativado. O resultado é a potenciação da atividade colinérgica em todo o organismo.

1. **Ações:** A *fisostigmina* tem uma ampla faixa de efeitos como resultado de sua ação e estimula os receptores muscarínicos e nicotínicos do SNA e os receptores nicotínicos da JNM. Sua duração de

booksmedicos.org

ação é de cerca de 30 minutos a 2 horas, sendo considerada um fármaco de ação intermediária. A *fisostigmina* pode entrar no SNC e estimular os locais colinérgicos.

2. **Usos terapêuticos:** A *fisostigmina* aumenta a motilidade do intestino e da bexiga, servindo no tratamento de atonia nos dois órgãos (Fig. 4.9). Ela é usada também no tratamento de doses excessivas de fármacos com ações anticolinérgicas, como a *atropina*.

3. **Efeitos adversos:** No SNC, a *fisostigmina* pode causar convulsões quando são usadas dosagens elevadas. Bradicardia e queda da pressão arterial também podem ocorrer. A inibição da AChE nas JNMs causa acúmulo de ACh e, no final, resulta em paralisia dos músculos esqueléticos. Contudo, esses efeitos raramente são observados com doses terapêuticas.

## C. Neostigmina

A *neostigmina* é um fármaco sintético que também é um éster do ácido carbâmico e inibe reversivelmente a AChE de forma similar à da *fisostigmina*.

1. **Ações:** Ao contrário da *fisostigmina*, a *neostigmina* tem um nitrogênio quaternário; por isso, ela é mais polar, é pouco absorvida no TGI e não entra no SNC. Seu efeito nos músculos esqueléticos é maior do que o da *fisostigmina* e pode estimular a contratilidade antes de paralisá-la. A *neostigmina* tem uma duração de ação intermediária, em geral 30 minutos a 2 horas.

2. **Usos terapêuticos:** A *neostigmina* é usada para estimular a bexiga e o TGI, e também como antagonista de fármacos bloqueadores musculares competitivos. A *neostigmina* é usada ainda no tratamento sintomático da miastenia grave.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos da *neostigmina* incluem os da estimulação colinérgica generalizada, como salivação, rubor, redução da pressão arterial, náusea, dor abdominal, diarreia e broncoespasmo. A *neostigmina* não causa efeitos adversos no SNC e não é usada para tratar os efeitos tóxicos de fármacos antimuscarínicos de ação central, como a *atropina*. A *neostigmina* é contraindicada quando há obstrução do intestino ou da bexiga.

## D. Piridostigmina e ambenônio

A *piridostigmina* e o *ambenônio* são outros inibidores da colinesterase usados no tratamento crônico da miastenia grave. Suas durações de ação são intermediárias (3-6 horas e 4-8 horas, respectivamente), mas mais longas do que a da *neostigmina*. Os efeitos adversos desses fármacos são similares aos da *neostigmina*.

## E. Tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina

Pacientes com a doença de Alzheimer têm deficiência de neurônios colinérgicos no SNC. Essa observação levou ao desenvolvimento de anticolinesterásicos como possíveis remédios para a perda da função cognitiva. A *tacrina* foi o primeiro disponível, mas foi substituída por outros devido à sua hepatotoxicidade. Apesar de *donepezila*, *rivastigmina* e *galantamina* retardarem o avanço da doença, nenhum evitou sua progressão. O efeito adverso primário desses fármacos é o distúrbio gastrintestinal (GI) (ver Cap. 8).

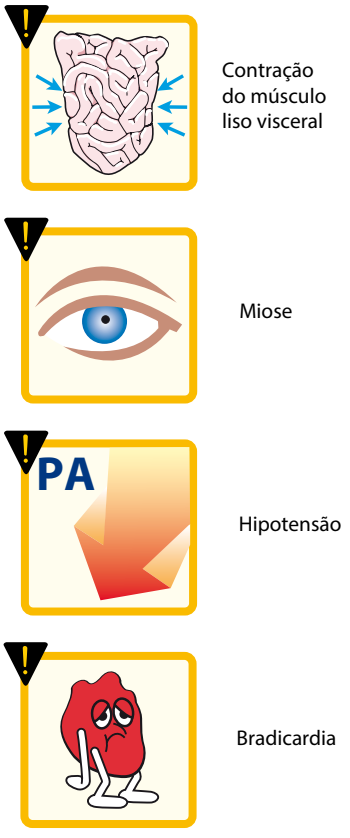



**Figura 4.9**
Algumas ações da *fisostigmina*.

booksmedicos.org

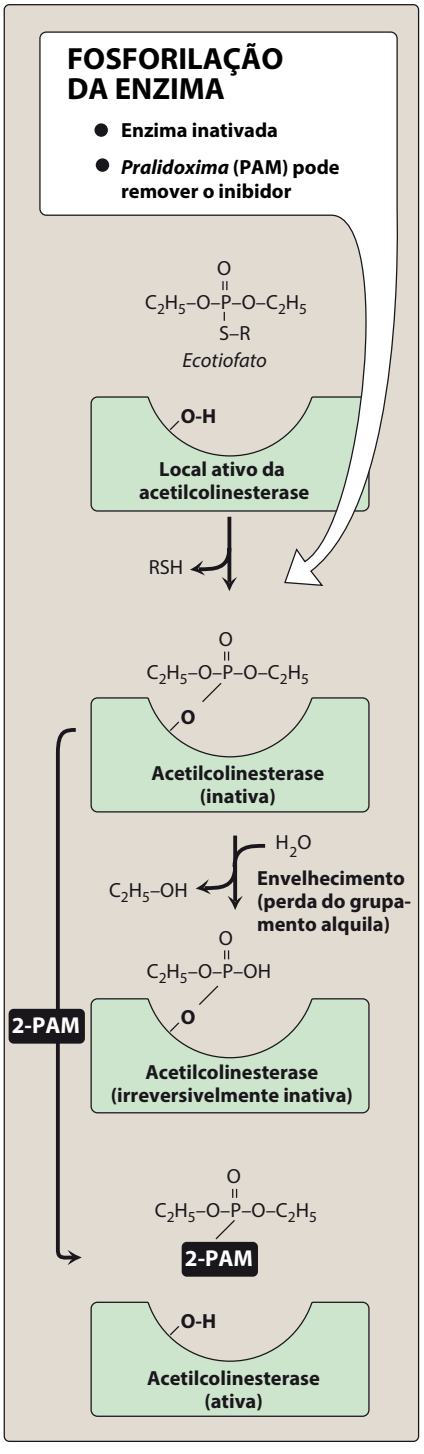



**Figura 4.10**

Modificação covalente da acetilcolinesterase pelo *ecotiofato*. Também é mostrada a reativação da enzima com *pralidoxima*.
$R = (CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–$;
$RSH = (CH_3)_3N^+–CH_2–CH_2–S–H$.

## VI. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA: ANTICOLINESTERÁSICOS (IRREVERSÍVEIS)

Inúmeros compostos organofosforados sintéticos apresentam a propriedade de ligar-se covalentemente à AChE. O resultado é um aumento de longa duração nos níveis de ACh em todos os locais onde ela é liberada. Vários desses fármacos são extremamente tóxicos e foram desenvolvidos como agentes "contranervos" com fins militares. Os compostos relacionados, como *paration* e *malation*, são usados como inseticidas.

### A. Ecotiofato

1. **Mecanismo de ação:** O *ecotiofato* é um organofosforado que se liga covalentemente no local ativo da AChE por meio do seu grupo fosfato (Fig. 4.10). Quando isso ocorre, a enzima é inativada permanentemente, e o restabelecimento da atividade da AChE requer a síntese de novas moléculas de enzimas. Após a modificação covalente da AChE, a enzima fosforilada libera lentamente um de seus grupos etila. A perda do grupo alquila, o que é denominado envelhecimento, torna impossível para os reativadores químicos, como a *pralidoxima*, romper a ligação entre o fármaco remanescente e a enzima.

2. **Ações:** As ações do *ecotiofato* incluem estimulação colinérgica generalizada, paralisia da função motora (causando dificuldades respiratórias) e convulsões. O *ecotiofato* provoca intensa miose, e tem uso terapêutico para isso. A pressão intraocular cai pela facilitação do efluxo do humor aquoso. A *atropina* em dosagem elevada pode reverter vários dos efeitos periféricos e alguns dos efeitos muscarínicos centrais do *ecotiofato*.

3. **Usos terapêuticos:** Está disponível uma solução oftálmica tópica para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto. Contudo, o *ecotiofato* raramente é usado, devido ao perfil de efeitos adversos, incluindo o risco de causar catarata. A Figura 4.11 resume as ações de alguns agonistas colinérgicos.

## VII. TOXICOLOGIA DOS FÁRMACOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Nos EUA, os inibidores irreversíveis da AchE (na maioria compostos organofosforados) são usados comumente como inseticidas na agricultura, o que tem gerado numerosos casos de envenenamentos acidentais com essas substâncias. Além disso, são frequentemente usados com propósito suicida e homicida. Gases organofosforados que atuam em nervos, como o sarin, são usados em armas de guerra e terrorismo químico. A toxicidade dessas substâncias se manifesta com sinais e sintomas nicotínicos e muscarínicos (crise colinérgica). Dependendo da substância, o efeito pode ser periférico ou afetar todo o organismo.

### A. Reativação da acetilcolinesterase

*A pralidoxima* (2-PAM) pode reativar a acetilcolinesterase (AchE) inibida. Contudo, ela é incapaz de entrar no SNC e, por isso, não é útil no tratamento dos efeitos dos organosfosforados no SNC. A presença de um grupo químico carregado permite que a *pralidoxima* se aproxime do sítio aniônico na enzima, onde ela essencialmente desloca o grupo fosfato

booksmedicos.org

| | | |
|---|---|---|
| ***Betanecol***<br>• Usado no tratamento da retenção de urina<br>• Liga-se preferencialmente aos receptores muscarínicos | ***Fisostigmina***<br>• Aumenta a motilidade intestinal e da bexiga<br>• Reverte os efeitos dos antidepressivos tricíclicos no coração e no SNC<br>• Reverte os efeitos da atropina no SNC<br>• É uma amina terciária não ionizada que pode entrar no SNC | ***Rivastigmina, galantamina, donepezila***<br>• É usada como tratamento de primeira escolha contra o mal de Alzheimer, embora confira benefícios modestos<br>• Não demonstrou redução nos custos com saúde ou atraso na institucionalização<br>• Pode ser usado com memantina (antagonista N-metil-D-aspartato) em doença moderada à grave |
| ***Carbacol***<br>• Produz miose durante a cirurgia ocular<br>• É usado topicamente para diminuir a pressão intraocular de ângulo amplo ou estreito, particularmente em pacientes que se tornaram tolerantes à *pilocarpina* | ***Neostigmina***<br>• Previne a distenção abdominal pós-cirúrgica e a retenção de urina<br>• É usada no tratamento da miastenia grave<br>• É usada como antagonista dos bloqueadores neuromusculares competitivos<br>• Tem duração de ação intermediária (0,5 a 2 h) | ***Ecotiofato***<br>• É usado no tratamento do glaucoma de ângulo amplo<br>• Tem longa duração de ação (100 h) |
| ***Pilocarpina***<br>• Diminui a pressão intraocular no glaucoma de ângulo amplo ou estreito<br>• Liga-se preferencialmente nos receptores muscarínicos<br>• É amina terciária não ionizada que pode entrar no SNC | ***Edrofônio***<br>• É usado para o diagnóstico de misatenia grave<br>• É usado com antagonista dos bloqueadores neuromusculares competitivos<br>• Tem ação de curta duração (10-20 min) | ***Acetilcolina***<br>• É usada para produzir miose em cirurgias oftálmicas |

**Figura 4.11**

Resumo das ações de alguns agonistas colinérgicos.
SNC, sistema nervoso central.

do organofosforado e regenera a enzima. Se for administrada antes de acontecer a estabilização da enzima alquilada, ela consegue reverter os efeitos periféricos muscarínicos e nicotínicos, mas não os efeitos no SNC. Com os novos fármacos, que produzem a estabilização do complexo enzimático em segundos, a *pralidoxima* é menos eficaz. A *pralidoxima* é um inibidor fraco da AChE e, em dosagens maiores do que as usuais, pode causar efeitos similares aos de outros inibidores da AChE (Figs. 4.6 e 4.9). Além disso, ela não consegue reverter a toxicidade dos inibidores reversíveis de AChE (p. ex., *fisostigmina*).

## B. Outros tratamentos

A *atropina* é administrada para prevenir os efeitos adversos muscarínicos dessas substâncias. Tais efeitos incluem aumento das secreções brônquiais e da saliva, broncoconstrição e bradicardia. O *diazepam* também é administrado para diminuir a convulsão persistente causada por essas substâncias. Medidas gerais de apoio, como manutenção da patência das vias aéreas, suprimento de oxigênio e respiração assistida, também podem ser necessárias.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

4.1 A toxina botulínica bloqueia a liberação de ACh dos terminais nervosos colinérgicos. Qual dos seguintes efeitos é possível com a toxina botulínica?

A. Paralisia da musculatura esquelética.
B. Atenuação dos sintomas da miastenia grave.
C. Aumento da salivação.
D. Diminuição da frequência cardíaca.

Resposta correta = A. A ACh liberada pelos neurônios colinérgicos atua causando contração em receptores nicotínicos das células musculares esqueléticas. Por isso, o bloqueio da liberação de ACh causa paralisia do músculo esquelético. A miastenia grave é uma doença autoimune, na qual são produzidos anticorpos contra os receptores nicotínicos, inativando-os. Por isso, a redução da liberação de ACh piora (não melhora) os sintomas desta condição. A diminuição de liberação da ACh pela toxina botulínica causa redução nas secreções, incluindo saliva (e não aumento de salivação), causando boca seca e aumento (e não redução) na frequência cardíaca devido à diminuição na atividade do vago.

4.2 Um cirurgião-dentista deseja diminuir a salivação de um paciente em preparação para um procedimento cirúrgico oral. Qual das seguintes estratégias é útil para reduzir a salivação?

A. Ativar receptores nicotínicos nas glândulas salivares.
B. Bloquear receptores nicotínicos nas glândulas salivares.
C. Ativar receptores muscarínicos nas glândulas salivares.
D. Bloquear receptores muscarínicos nas glândulas salivares.

Resposta correta = D. As glândulas salivares têm receptores muscarínicos, não nicotínicos. A ativação de receptores muscarínicos nas glândulas salivares promove a secreção salivar. O bloqueio de receptores muscarínicos, usando fármacos como a *atropina*, diminui a secreção salivar e produz boca seca.

4.3 Qual dos seguintes é um efeito sistêmico de agonista muscarínico?

A. Diminuição da frequência cardíaca (bradicardia).
B. Aumento da pressão arterial.
C. Dilatação da pupila (midríase).
D. Diminuição da frequência de micção.
E. Constipação.

Resposta correta = A. O agonista muscarínico liga-se e ativa receptores muscarínicos no coração, células endoteliais (vasos sanguíneos), músculos do intestino e esfíncter da íris (olho) e da parede da bexiga, além de vários outros tecidos. A ativação dos receptores muscarínicos por um agonista causa redução da frequência cardíaca, constrição dos músculos circulares na íris (levando à constrição da pupila – miose), aumento da motilidade GI (daí diarreia, não constipação) e contração dos músculos da bexiga (levando a aumento, e não diminuição, da frequência de micções). Nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, a ativação muscarínica produz a liberação de óxido nítrico, que causa vasorrelaxamento e diminuição (não aumento) da pressão arterial.

4.4 Se o oftalmologista deseja dilatar a pupila para exame de fundo de olho, qual dos seguintes fármacos/classe de fármacos pode ser útil, teoricamente?

A. Ativador do receptor muscarínico (agonista).
B. Inibidor do receptor muscarínico (antagonista).
C. Acetilcolina.
D. Pilocarpina.
E. Neostigmina.

Resposta correta = B. Os agonistas muscarínicos (p. ex., ACh, *pilocarpina*) contraem os músculos lisos circulares no esfíncter da íris e contraem a pupila (miose). Os anticolinesterásicos (p. ex., *neostigmina* e *fisostigmina*) também causam miose, aumentando os níveis de ACh. Os antagonistas muscarínicos, por outro lado, relaxam os músculos lisos circulares no esfíncter da íris e causam dilatação da pupila (midríase).

4.5 Na doença de Alzheimer, existe deficiência de função colinérgica neural no cérebro. Teoricamente, qual das seguintes estratégias seria útil no tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer?

A. Inibir receptores colinérgicos no cérebro.
B. Inibir a liberação de acetilcolina no cérebro.
C. Inibir a acetilcolinesterase no cérebro.
D. Ativar a acetilcolinesterase no cérebro.

Resposta correta = C. Como existe uma deficiência na função colinérgica do cérebro na doença de Alzheimer, inibir os receptores colinérgicos ou inibir a liberação de ACh vai piorar a condição. A ativação da AChE deve aumentar a degradação de ACh, o que também piora a condição. Contudo, a inibição da AChE ajuda a aumentar os níveis de ACh no cérebro e, assim, contribui para aliviar os sintomas da doença de Alzheimer.

booksmedicos.org

4.6 Uma mulher idosa que mora numa fazenda foi trazida ao pronto-socorro em condição grave após ingerir um líquido de um frasco não rotulado encontrado ao lado de sua cama, aparentemente em uma tentativa de suicídio. Ela se apresenta com diarreia, micção frequente, convulsões, dificuldade respiratória, miose (pupilas contraídas) e salivação excessiva. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira em relação a esta paciente?

A. Ela provavelmente ingeriu um pesticida organofosforado.
B. Os sintomas são consistentes com ativação do simpático.
C. Seus sintomas podem ser tratados usando um anticolinesterásico.
D. Seus sintomas podem ser tratados usando um agonista colinérgico.

Resposta correta = A. Os sinais são consistentes com os de uma crise colinérgica. Como a idosa reside em uma fazenda, e como os sinais são consistentes com os de uma crise colinérgica (geralmente causada por inibidores da colinesterase), pode-se assumir que ela consumiu um pesticida organofosforado (inibidor irreversível de colinesterase). Admitindo que os sinais são causados por envenenamento com organofosforado, a administração de um anticolinesterásico ou de um agonista colinérgico vai agravar a condição. Os sinais não são consistentes com os de ativação simpática, pois esta causa sinais opostos aos da crise colinérgica observados nesta paciente.

4.7 O sarin é uma substância volátil contra nervos que inibe as colinesterases. Qual dos seguintes sintomas se espera observar em um paciente exposto ao sarin?

A. Retenção de urina.
B. Taquicardia.
C. Miose (constrição das pupilas).
D. Midríase (dilatação das pupilas).
E. Xerostomia (boca seca).

Resposta correta = C. O sarin é um gás organofosforado de nervos que inibe as enzimas colinesterases e aumenta os níveis de ACh. Por isso, devem-se esperar os sinais de crise colinérgica (aumento da micção, bradicardia, secreções excessivas, constrição da pupila, etc.) em pacientes expostos ao sarin. Retenção da urina, taquicardia, midríase e boca seca são observados comumente com antagonistas muscarínicos.

4.8 A irradiação da cabeça e do pescoço em pacientes com câncer pode diminuir a secreção salivar e causar boca seca. Todos os seguintes fármacos ou classes de fármacos são úteis, teoricamente, para melhorar a secreção de saliva nesses pacientes, EXCETO:

A. Antagonistas muscarínicos.
B. Agonistas muscarínicos.
C. Anticolinesterásicos.
D. Pilocarpina.
E. Neostigmina.

Resposta correta = A. A ativação de receptores muscarínicos nas glândulas salivares causa secreção de saliva. Isso pode ser obtido, em teoria, com uso de agonistas muscarínicos, como a *pilocarpina*, ou um anticolinesterásico, por exemplo, a *neostigmina* (aumenta os níveis de ACh). Os antagonistas muscarínicos (fármacos anticolinérgicos) diminuem a secreção salivar e agravam a boca seca.

4.9 Qual dos seguintes fármacos ou classe de fármacos é útil no tratamento dos sintomas de miastenia grave?

A. Antagonistas nicotínicos.
B. Agonistas muscarínicos.
C. Antagonistas muscarínicos.
D. Anticolinesterásicos.

Resposta correta = D. A função dos receptores nicotínicos nos músculos esqueléticos está diminuída na miastenia grave devido ao desenvolvimento de anticorpos contra os receptores nicotínicos no organismo do paciente (doença autoimune). Qualquer fármaco que aumente os níveis de ACh na JNM pode aliviar os sintomas da miastenia grave. Assim, os inibidores da colinesterase ajudam a aliviar os sintomas da miastenia grave. Os fármacos muscarínicos não têm função na miastenia grave, e os antagonistas nicotínicos agravam os sintomas.

4.10 *Atropa belladonna* é uma planta que contém atropina (um antagonista muscarínico). Qual dos seguintes fármacos ou classe de fármacos é útil no tratamento do envenenamento com beladona?

A. Malation.
B. Fisostigmina.
C. Antagonistas muscarínicos.
D. Antagonistas nicotínicos.

Resposta correta = B. A *atropina* é um antagonista competitivo do receptor muscarínico e causa efeitos anticolinérgicos. Os agonistas muscarínicos ou outros fármacos que aumentam os níveis de ACh são capazes de neutralizar os efeitos da *atropina*. Assim, em teoria, os anticolinesterásicos como o *malation* e a *fisostigmina* podem antagonizar os efeitos da *atropina*. Contudo, o *malation*, sendo um inibidor irreversível da AChE, não é usado no tratamento sistêmico em pacientes. Os antagonistas muscarínicos agravam a toxicidade da atropina. Os antagonistas nicotínicos podem agravar a toxicidade atuando nos receptores parassimpáticos ganglionares e reduzindo a liberação de ACh.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Antagonistas colinérgicos

# 5

Rajan Radhakrishnan e Thomas B. Whalen

## I. RESUMO

Antagonista colinérgico é um termo geral para os fármacos que se ligam aos colinoceptores (muscarínicos ou nicotínicos) e previnem os efeitos da acetilcolina (ACh) ou outros agonistas colinérgicos. Os fármacos deste grupo clinicamente mais úteis são os bloqueadores seletivos dos receptores muscarínicos. São denominados comumente de fármacos anticolinérgicos (um termo impróprio, pois antagonizam apenas os receptores muscarínicos), fármacos antimuscarínicos (termo mais preciso) ou parassimpaticolíticos. Os efeitos da inervação parassimpática são interrompidos, e as ações da estimulação simpática ficam sem oposição. Um segundo grupo de fármacos, os bloqueadores ganglionares, mostra preferência pelos receptores nicotínicos dos gânglios simpáticos e parassimpáticos. Clinicamente, são os fármacos menos importantes entre os anticolinérgicos. Uma terceira família de compostos, os bloqueadores neuromusculares (BNMs) (principalmente antagonistas nicotínicos), interferem com a transmissão dos impulsos eferentes aos músculos esqueléticos. Esses fármacos são empregados como adjuvantes que relaxam a musculatura esquelética na anestesia, durante a cirurgia, na intubação e em vários procedimentos ortopédicos. A Figura 5.1 resume os antagonistas colinérgicos discutidos neste Capítulo.

**ANTIMUSCARÍNICOS**

*Atropina*
*Benztropina*
*Ciclopentolato*
*Cloreto de tróspio*
*Darifenacina*
*Escopolamina*
*Fesoterodina*
*Ipratrópio*
*Oxibutinina*
*Solifenacina*
*Tiotrópio*
*Tolterodina*
*Triexifenidila*
*Tropicamida*

**BLOQUEADORES GANGLIONARES**

*Nicotina*

**BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

*Cisatracúrio*
*Pancurônio*
*Rocurônio*
*Succinilcolina*
*Vecurônio*

**Figura 5.1**
Resumo dos antagonistas colinérgicos.

## II. ANTIMUSCARÍNICOS

Comumente denominados de fármacos anticolinérgicos, os fármacos antimuscarínicos (p. ex., *atropina* e *escopolamina*) bloqueiam os receptores muscarínicos (Fig. 5.2), causando inibição das funções muscarínicas. Além disso, bloqueiam os poucos neurônios simpáticos excepcionais que são colinérgicos, como os que inervam as glândulas salivares e sudoríparas. Como não bloqueiam os receptores nicotínicos, os fármacos antimuscarínicos têm pouca ou nenhuma ação nas junções neuromusculares (JNMs) ou nos gânglios autônomos. Os fármacos antimuscarínicos são úteis em uma variedade de situações clínicas. (Nota: vários anti-histamínicos e antidepressivos [principalmente os tricíclicos] também têm atividade antimuscarínica.)

booksmedicos.org

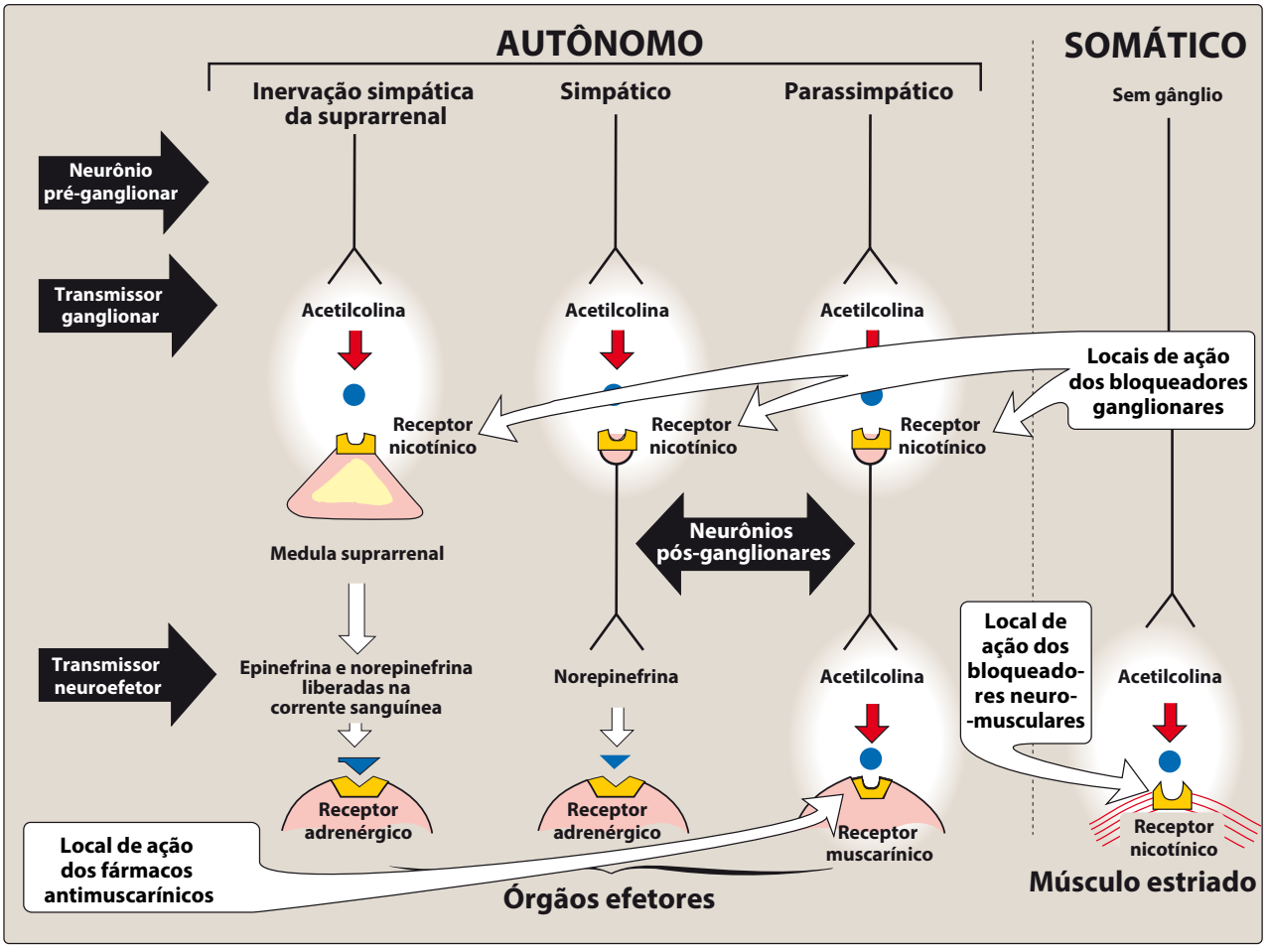



**Figura 5.2**

Locais de ação dos antagonistas colinérgicos.

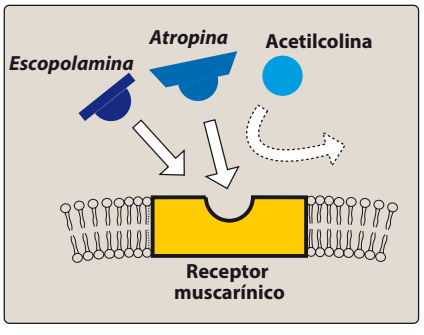



**Figura 5.3**

Competição da *atropina* e da *escopolamina* com a ACh pelo receptor muscarínico.

## A. Atropina

A *atropina* é um alcaloide amina terciária da beladona com alta afinidade pelos receptores muscarínicos. Liga-se competitivamente à ACh e impede sua ligação a esses receptores (Fig. 5.3). A *atropina* atua central e perifericamente. Em geral, seus efeitos duram cerca de 4 horas, exceto quando é aplicada topicamente no olho, onde seu efeito pode durar dias. Os órgãos neuroefetores têm sensibilidade variável à *atropina*. Os efeitos inibidores mais intensos ocorrem nos brônquios e nas secreções de suor e saliva (Fig. 5.4).

1. **Ações:**

   a. **Olho:** A *atropina* bloqueia toda a atividade muscarínica no olho, resultando em midríase persistente (dilatação da pupila), ausência de resposta à luz e cicloplegia (incapacidade de focar a visão para perto). Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, a pressão intraocular pode aumentar perigosamente.

   b. **Trato gastrintestinal (TGI):** A *atropina* (na forma do isômero ativo, l-hiosciamina) pode ser usada como antiespasmódico

booksmedicos.org

para reduzir a atividade do TGI. *Atropina* e *escopolamina* (discutida adiante) são provavelmente os antiespasmódicos mais potentes disponíveis. Embora a motilidade gástrica seja reduzida, a produção de ácido clorídrico não é afetada de forma significativa. Portanto, a *atropina* não é eficaz no tratamento da úlcera péptica. (Nota: a *pirenzepina*, um antagonista muscarínico $M_1$, reduz a secreção gástrica em doses que não antagonizam outros sistemas.) Doses de atropina que reduzem os espasmos também diminuem a secreção salivar, a acomodação ocular e a micção. Esses efeitos diminuem a adesão à *atropina*.

c. **Sistema cardiovascular:** A *atropina* produz efeitos divergentes no sistema cardiovascular, dependendo da dose (Fig. 5.4). Em doses baixas, o efeito predominante é a diminuição da frequência cardíaca. Esse efeito resulta do bloqueio dos receptores $M_1$ nos neurônios pré-juncionais (ou pré-sinápticos) inibitórios, permitindo assim aumento da liberação de ACh. Dosagens mais altas de *atropina* causam aumento progressivo na frequência cardíaca pelo bloqueio dos receptores $M_2$ no nódulo sinoatrial.

d. **Secreções:** *A atropina* bloqueia os receptores muscarínicos nas glândulas salivares, produzindo xerostomia (secura da boca). As glândulas salivares são muito sensíveis à *atropina*. As glândulas sudoríparas e lacrimais são afetadas de modo similar. (Nota: a inibição da secreção de suor pode causar elevação da temperatura corporal, o que pode ser perigoso em crianças e idosos.)

2. **Usos terapêuticos:**

a. **Oftálmico:** No olho, a *atropina* tópica exerce efeito midriático e cicloplégico, permitindo a mensuração de erros de refração sem interferência da capacidade adaptativa do olho. Os antimuscarínicos de ação mais curta (*ciclopentolato* e *tropicamida*) substituíram amplamente a *atropina* devido à midríase prolongada que ela provoca (7-14 dias, contra 6-24 hora com os outros fármacos). (Nota: a *fenilefrina* ou fármacos $\alpha$-adrenérgicos similares são mais usados para a dilatação pupilar se a cicloplegia não for necessária.)

b. **Antiespasmódico:** A *atropina* é usada como antiespasmódico para relaxar o TGI.

c. **Cardiovascular:** A *atropina* é usada para tratar bradicardias de várias etiologias.

d. **Antissecretor:** Algumas vezes, a *atropina* é usada como antissecretora para bloquear as secreções do trato respiratório superior e inferior, previamente à cirurgia.

e. **Antagonista de agonistas colinérgicos:** A *atropina* é usada no tratamento da intoxicação com organofosforados (inseticidas, gases de nervos), das dosagens excessivas de anticolinesterásicos usados na clínica (como a *fisostigmina*), e de alguns tipos de envenenamentos por cogumelos (certos cogumelos contém substâncias colinérgicas que bloqueiam as

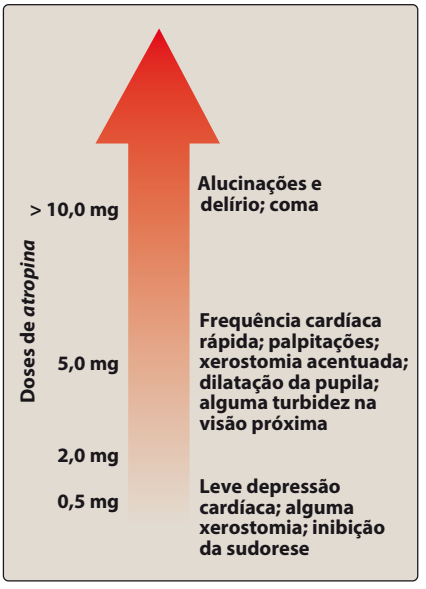



**Figura 5.4**
Efeitos dose-dependentes da *atropina*.

booksmedicos.org

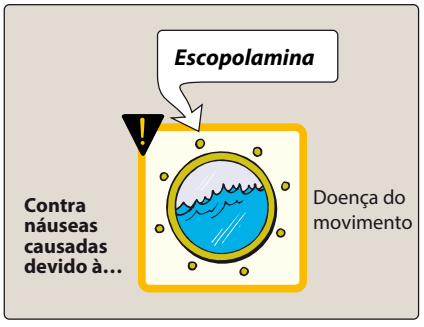



**Figura 5.5**

A *escopolamina* é um fármaco anticinetótico eficaz.

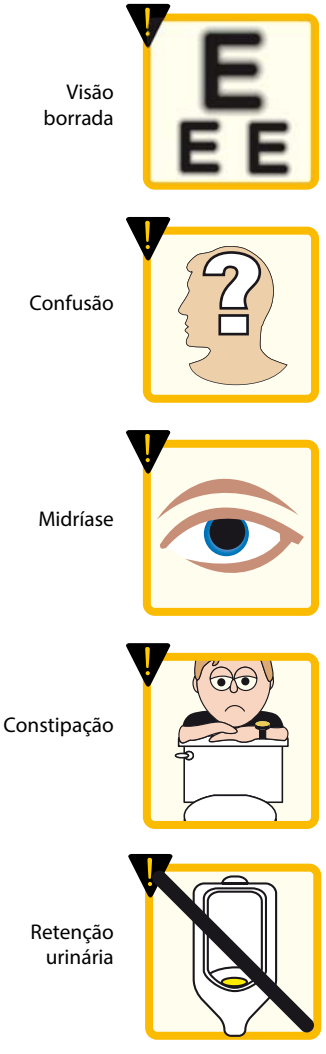



**Figura 5.6**

Efeitos adversos comumente observados com antagonistas colinérgicos.

colinesterases). Doses maciças de *atropina* podem ser necessárias durante um longo período para neutralizar o envenenamento. A capacidade que a *atropina* tem de entrar no sistema nervoso central (SNC) é de particular importância no tratamento de efeitos tóxicos centrais de anticolinesterásicos.

3. **Farmacocinética:** A *atropina* é bem absorvida, parcialmente biotransformada no fígado e eliminada primariamente na urina. Tem uma meia-vida de cerca de 4 horas.

4. **Efeitos adversos:** Dependendo da dose, a *atropina* pode causar xerostomia, visão turva, sensação de "areia nos olhos", taquicardia e constipação. Os efeitos no SNC incluem intranquilidade, confusão, alucinações e delírio, podendo evoluir para depressão, colapso dos sistemas circulatório e respiratório e morte. Dosagens baixas de inibidores da colinesterase, como a *fisostigmina*, podem ser usadas para neutralizar a toxicidade por *atropina*. A *atropina* também pode causar incômoda retenção de urina. O fármaco pode ser perigoso para crianças, pois elas são sensíveis aos seus efeitos, em particular ao rápido aumento da temperatura corporal que ele pode causar.

## B. Escopolamina

A *escopolamina* – outro alcaloide amina terciária de origem vegetal – produz efeitos periféricos similares aos da *atropina*. Contudo, a *escopolamina* tem maior ação no SNC (ao contrário da *atropina*, os efeitos do SNC são observados em dosagens terapêuticas) e duração de ação mais longa. Ela apresenta algumas ações especiais, como indicado a seguir.

1. **Ações:** A *escopolamina* é um dos fármacos anticinetóticos mais eficazes disponíveis (Fig. 5.5). Ela também tem o efeito incomum de bloquear a memória de curta duração. Ao contrário da *atropina*, a *escopolamina* produz sedação, mas, em doses mais elevadas, pode produzir excitação. Ela pode causar euforia e é sujeita a abuso.

2. **Usos terapêuticos:** O uso terapêutico da *escopolamina* é limitado à prevenção da cinetose e de náuseas e emeses pós-cirúrgicas. Contra a cinetose, está disponível como adesivo tópico, eficaz por até 3 dias. (Nota: como ocorre com todos os fármacos usados contra a cinetose, a *escopolamina* é muito mais eficaz para prevenir do que para tratar o enjoo em andamento.)

3. **Farmacocinética e efeitos adversos:** Esses aspectos são similares aos da *atropina*.

## C. Ipratrópio e tiotrópio

*Ipratrópio* e *tiotrópio* são derivados quaternários da *atropina*. Esses fármacos estão aprovados como broncodilatadores para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado com a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O *ipratrópio* também é usado no tratamento agudo do broncoespasmo na asma. Ambos são administrados por inalação. Devido às suas cargas positivas, esses fármacos não entram na circulação sistêmica e nem no SNC, isolando seus efeitos no sistema pulmonar. O *tiotrópio* é administrado uma vez ao dia – sua principal vantagem sobre

booksmedicos.org

o *ipratrópio*, que requer dosagens de até quatro vezes ao dia. Características importantes dos antagonistas muscarínicos estão resumidas nas Figuras 5.6 e 5.7.

### D. Tropicamida e ciclopentolato

Esses fármacos são usados como soluções oftálmicas, para midríase e cicloplegia. A duração da ação é menor do que a da *atropina*. A *tropicamida* produz midríase por 6 horas e o *ciclopentolato*, por 24 horas.

### E. Benzotropina e triexifenidila

*Benzotropina* e *triexifenidila* são úteis como complemento de outros antiparkinsonianos no tratamento do mal de Parkinson (ver Cap. 8) e outros tipos de síndromes parkinsonianas, incluindo sintomas extrapiramidais causados por antipsicóticos.

### F. Darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, tolterodina e cloreto de tróspio

Estes fármacos tipo *atropina*, sintéticos, são usados no tratamento da doença da bexiga superativa. Bloqueando os receptores muscarínicos na bexiga, diminui a pressão intravesical, aumenta a capacidade da bexiga e diminui a frequência de suas contrações. Os efeitos adversos desses fármacos incluem xerostomia, constipação e visão turva, o que limita a sua tolerância se forem usados continuamente. A *oxibutinina* está disponível como sistema transdérmico (adesivo cutâneo), que é mais bem tolerado porque causa menos xerostomia do que as formulações orais. A eficácia geral destes antimuscarínicos é similar.

## III. BLOQUEADORES GANGLIONARES

Os bloqueadores ganglionares atuam especificamente nos receptores nicotínicos dos gânglios autônomos parassimpático e simpático. Alguns também bloqueiam os canais iônicos dos gânglios autônomos. Esses fármacos não mostram seletividade pelos gânglios parassimpático ou simpático, não sendo eficazes como antagonistas neuromusculares. Assim, esses fármacos bloqueiam completamente os impulsos do sistema nervoso autônomo (SNA) nos receptores nicotínicos. Com exceção da *nicotina*, os demais fármacos mencionados nesta categoria são antagonistas competitivos não despolarizantes. A resposta dos bloqueadores não despolarizantes é complexa e na maior parte imprevisível. Por isso, o bloqueio ganglionar raramente é usado em terapêutica, mas com frequência serve como ferramenta na farmacologia experimental.

### A. Nicotina

Um componente da fumaça do cigarro, a *nicotina* é um veneno com várias ações indesejadas. Ela não tem benefícios terapêuticos e é prejudicial à saúde. Dependendo da dose, a *nicotina* despolariza os gânglios autônomos, resultando primeiro em estimulação e depois em paralisia de todos os gânglios. O efeito estimulante é complexo e resulta do aumento da liberação do neurotransmissor (Fig. 5.8) devido ao seu efeito nos gânglios simpáticos e parassimpáticos. Por exemplo, o aumento da liberação de dopamina e norepinefrina pode ser associado com prazer e com supressão de apetite. A resposta final de um sistema fisiológico é a soma

| Fármaco | Usos terapêuticos |
|---|---|
| **Bloqueadores muscarínicos** | |
| *Triexifenidila*<br>*Benztropina* | • Tratamento do mal de Parkinson |
| *Darifenacina*<br>*Fesoterodina*<br>*Oxibutinina*<br>*Solifenacina*<br>*Tolterodina*<br>*Tróspio* | • Tratamento da bexiga urinária hiperativa |
| *Ciclopentolato*<br>*Tropicamida*<br>*Atropina** | • Em oftalmologia, para produzir midríase e cicloplegia antes da refração |
| *Atropina** | • No tratamento de distúrbios espasmódicos dos tratos GI<br>• No tratamento da intoxicação com organofosforados<br>• Para suprimir as secreções respiratórias antes de cirurgias<br>• Para tratar bradicardia |
| *Escopolamina* | • Na prevenção da cinetose |
| *Ipratrópio*<br>*Tiotrópio* | • Tratamento da DPOC |
| **Bloqueadores ganglionares** | |
| *Nicotina* | • Para parar de fumar |

**Figura 5.7**

Resumo dos antagonistas colinérgicos.
GI, gastrintestinal; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.
*Fármaco contraindicado no glaucoma de ângulo fechado.

booksmedicos.org

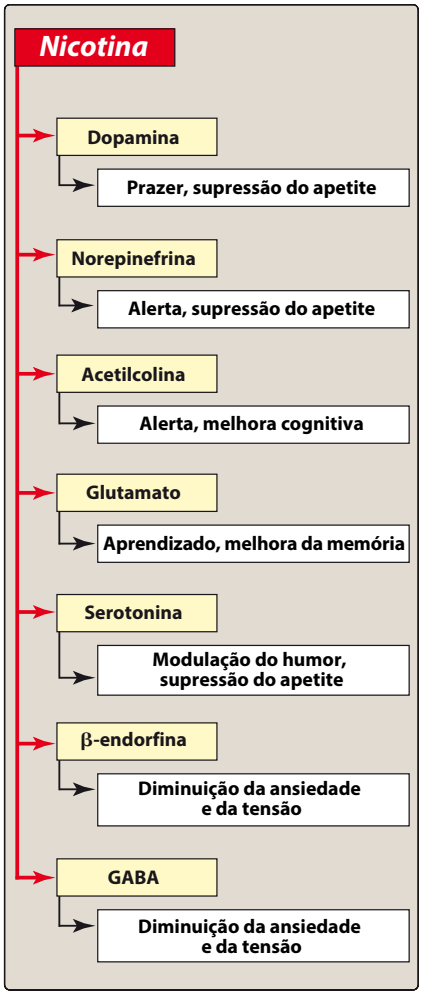



**Figura 5.8**

Efeitos neuroquímicos da *nicotina*. GABA, ácido γ-aminobutiríco.

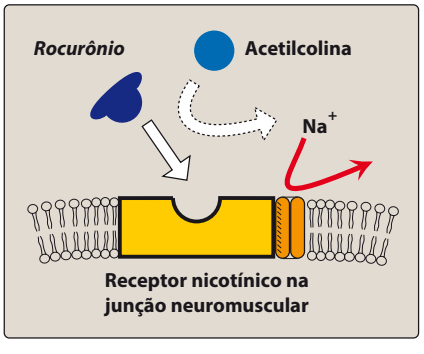



**Figura 5.9**

Mecanismo de ação dos fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos.

dos efeitos estimulantes e inibitórios da *nicotina*. Os efeitos incluem aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (devido à liberação do transmissor dos terminais adrenérgicos e da suprarrenal) e aumento de peristaltismo e secreções. Em doses mais elevadas, a pressão arterial cai devido ao bloqueio ganglionar, e a atividade na musculatura do TGI e da bexiga cessa (ver Cap. 16 para a discussão completa sobre *nicotina*).

## IV. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Os BNMs bloqueiam a transmissão colinérgica entre o terminal nervoso motor e o receptor nicotínico no músculo esquelético (ver Fig. 5.2). Eles possuem alguma similaridade química com ACh e atuam como antagonistas (tipo não despolarizante) ou como agonistas (tipo despolarizante) nos receptores da placa motora da JNM. Os BNMs são úteis clinicamente durante cirurgias para facilitar a intubação endotraqueal e oferecer relaxamento muscular completo em doses anestésicas baixas, permitindo recuperação mais rápida da anestesia e diminuindo a depressão respiratória pós-cirúrgica.

### A. Bloqueadores não despolarizantes (competitivos)

O primeiro fármaco conhecido capaz de bloquear a JNM foi o *curare*, usado pelos caçadores nativos da América do Sul na região amazônica para paralisar a caça. Na sequência se deu o desenvolvimento da *tubocurarina*, mas ela foi substituída por outros fármacos com menos efeitos adversos, como *cisatracúrio*, *pancurônio*, *rocurônio* e *vecurônio*. Os fármacos BNMs aumentaram significativamente a segurança da anestesia, pois passou a ser necessário menos anestésico para obter relaxamento muscular, permitindo ao paciente se recuperar mais rápida e completamente após a cirurgia. Os BNMs não devem ser usados como substitutos de anestesia inadequadamente profunda.

1. **Mecanismo de ação:**

   a. **Doses baixas:** Os fármacos não despolarizantes bloqueiam competitivamente a ACh nos receptores nicotínicos (Fig. 5.9). Isto é, eles competem com a ACh pelo receptor sem estimulá-lo. Assim, esses fármacos impedem a despolarização da membrana da célula muscular e inibem a contração muscular. A ação competitiva pode ser superada pela administração de inibidores da colinesterase, como *neostigmina* e *edrofônio*, que aumentam a concentração de ACh na JNM. Os anestesiologistas empregam essa estratégia para diminuir a duração do bloqueio neuromuscular. Além disso, em dosagens baixas, os músculos respondem em graus variados à estimulação elétrica direta de um estimulador periférico, permitindo monitorar a extensão do bloqueio neuromuscular.

   b. **Doses elevadas:** Os bloqueadores não despolarizantes podem bloquear os canais iônicos na placa motora. Isso leva a um enfraquecimento adicional na transmissão neuromuscular, reduzindo, assim, a possibilidade de os inibidores da colinesterase reverterem a ação dos bloqueadores não despolarizantes. Com o bloqueio completo, o músculo não responde à estimulação elétrica direta.

booksmedicos.org

2. **Ações:** Nem todos os músculos são igualmente sensíveis aos bloqueadores competitivos. Os músculos pequenos de contração rápida da face e dos olhos são mais suscetíveis e são paralisados primeiro, seguidos de dedos, pernas, músculos do pescoço e do tronco. Em seguida, são atingidos os músculos intercostais e, finalmente, o diafragma. Os músculos se recuperam na ordem inversa.

3. **Farmacocinética:** Todos os BNMs são injetados por via intavenosa (IV) ou ocasionalmente por via intramuscular (IM), pois não são eficazes por via oral. Esses fármacos possuem duas ou mais aminas quaternárias na sua estrutura anelar volumosa, que previnem sua absorção no intestino. Eles penetram pouco nas membranas, não entram nas células e nem atravessam a barreira hematencefálica. Vários desses fármacos não são biotransformados, e suas ações terminam por redistribuição (Fig. 5.10). Por exemplo, o *pancurônio* é excretado inalterado na urina. O *cisatracúrio* é degradado espontaneamente no plasma e por hidrólise de éster. (Nota: o *atracúrio* foi substituído pelo seu isômero, *cisatracúrio*. Ele libera histamina e é biotransformado na laudanosina, que pode provocar convulsões. O *cisatracúrio*, que tem as mesmas propriedades farmacocinéticas do *atracúrio*, é menos propenso a causar esses efeitos.) Os aminoesteroides (*vecurônio* e *rocurônio*) são desacetilados no fígado, e suas depurações são mais demoradas em pacientes com doença hepática. Esses fármacos também são excretados inalterados na bile. A escolha de um desses fármacos depende do início e da duração do relaxamento muscular desejados. O início e a duração de ação e outras características dos BNMs são mostrados na Figura 5.11.

4. **Efeitos adversos:** Em geral, os fármacos são seguros, com efeitos adversos mínimos. Os efeitos adversos de BNMs específicos são mostrados na Figura 5.11.

5. **Interações farmacológicas:**

   a. **Inibidores da colinesterase:** Fármacos como *neostigmina*, *fisostigmina*, *piridostigmina* e *edrofônio* podem superar a ação dos BNMs não despolarizantes. Contudo, com o aumento da dosagem, os inibidores da colinesterase podem causar bloqueio despolarizante devido à elevada concentração de ACh na membrana da placa motora. Se o bloqueador neuromuscular entrou no canal iônico, os inibidores da colinesterase são incapazes de reverter o bloqueio.

   b. **Anestésicos hidrocarbonetos halogenados:** Fármacos como o *desflurano* potencializam o bloqueio neuromuscular por ação estabilizante na JNM. Esses fármacos sensibilizam a JNM aos efeitos dos BNMs.

   c. **Antimicrobianos aminoglicosídeos:** Fármacos como a *gentamicina* e a *tobramicina* inibem a liberação de ACh dos nervos colinérgicos, competindo com os íons cálcio. Eles atuam sinergicamente com o *pancurônio* e outros bloqueadores competitivos, aumentando o bloqueio.

   d. **Bloqueadores dos canais de cálcio:** Esses fármacos podem aumentar o bloqueio neuromuscular dos bloqueadores competitivos.

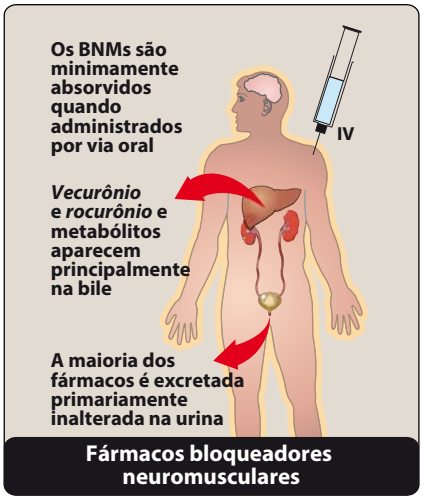



**Figura 5.10**

Farmacocinética dos bloqueadores neuromusculares.
IV, intravenosa.

booksmedicos.org

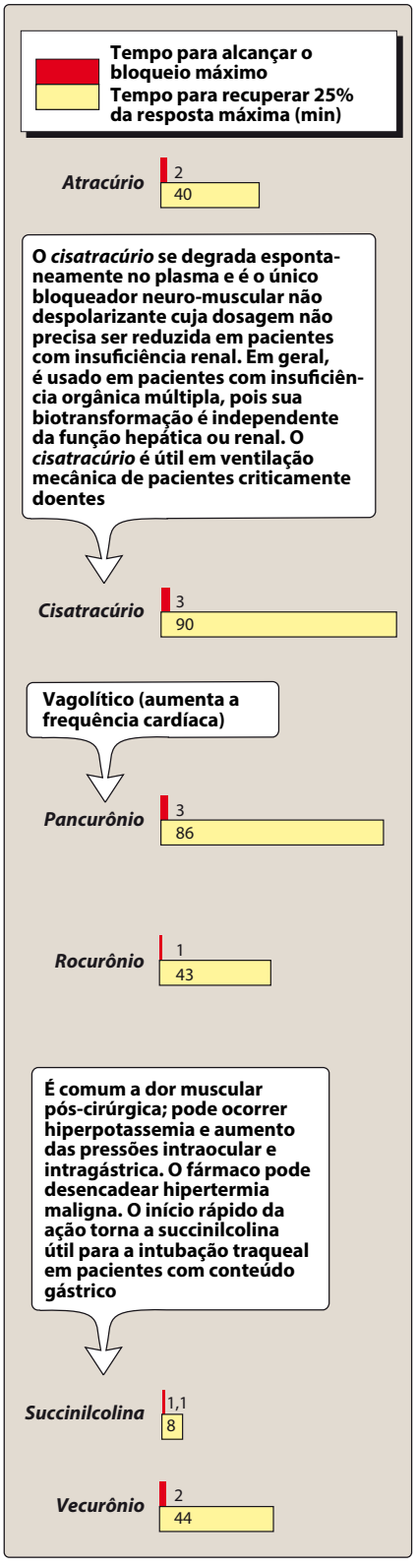



**Figura 5.11**

Início e duração de ação dos bloqueadores neuromusculares.

## B. Fármacos despolarizantes

Os fármacos bloqueadores despolarizantes atuam por despolarização da membrana plasmática da fibra muscular, similarmente à ação da ACh. Entretanto, esses fármacos são mais resistentes à degradação pela acetilcolinesterase (AChE) e, assim, despolarizam as fibras musculares de modo mais persistente. A *succinilcolina* é o único relaxante muscular despolarizante usado atualmente.

1. **Mecanismo de ação:** O bloqueador neuromuscular despolarizante *succinilcolina* liga-se ao receptor nicotínico e atua como a ACh, despolarizando a junção neuromuscular (Fig. 5.12). Diferentemente da ACh, que é destruída instantaneamente pela AChE, o fármaco despolarizante persiste em concentração elevada na fenda sináptica, permanecendo fixado ao receptor por um tempo maior e causando uma estimulação constante do receptor. (Nota: a duração da ação da *succinilcolina* depende da sua difusão da placa motora e da hidrólise pela pseudocolinesterase plasmática. Variantes genéticas nas quais os níveis de pseudocolinesterase plasmática são baixos ou ausentes apresentam paralisia neuromuscular prolongada.) O fármaco despolarizante inicialmente causa a abertura do canal de sódio associado ao receptor nicotínico, o que resulta na despolarização do receptor (fase I). Isso leva a abalos contráteis transitórios do músculo (fasciculações). A ligação persistente torna o receptor incapaz de transmitir impulsos adicionais. Com o tempo, a despolarização contínua dá origem a uma repolarização gradual quando o canal de sódio se fecha ou é bloqueado. Isso causa resistência à despolarização (fase II) e paralisia flácida.

2. **Ações:** Como ocorre com os bloqueadores competitivos, os músculos respiratórios são paralisados por último. A *succinilcolina* inicialmente provoca breves fasciculações no músculo, causando dor muscular. Isso pode ser evitado com administração prévia de pequena dose de bloqueador neuromuscular não despolarizante, antes da *succinilcolina*. Em geral, a duração da ação da *succinilcolina* é extremamente curta, devido à rápida hidrólise pela pseudocolinesterase. Contudo, a *succinilcolina* que alcança a JNM não é biotransformada pela AChE, permitindo que o fármaco se ligue ao receptores nicotínicos. A sua redistribuição ao plasma é necessária para a biotransformação (a vantagem terapêutica dura poucos minutos).

3. **Usos terapêuticos:** Devido ao rápido início, a *succinilcolina* é útil quando é necessária intubação endotraqueal rápida durante a indução da anestesia (a ação rápida é essencial quando a aspiração do conteúdo gástrico deve ser evitada durante a intubação). Ela também é usada durante tratamento com choque eletroconvulsivo.

4. **Farmacocinética:** A *succinilcolina* é injetada por via IV. Sua breve duração de ação resulta da redistribuição e da rápida hidrólise pela pseudocolinesterase do plasma. Por isso, algumas vezes, ela é administrada por infusão contínua para manter um efeito mais longo. O efeito do fármaco desaparece rapidamente ao ser descontinuado.

5. **Efeitos adversos:**

   a. **Hipertermia:** A *succinilcolina* potencialmente pode induzir hipertermia maligna em pacientes suscetíveis (ver Cap. 13).

booksmedicos.org

**b. Apneia:** A administração de *succinilcolina* em um paciente deficiente de colinesterase plasmática ou que tem uma forma atípica da enzima pode levar à apneia prolongada devido à paralisia do diafragma. A liberação rápida de potássio pode contribuir também para prolongar a apneia em pacientes com desequilíbrios eletrolíticos que recebem este fármaco. A *succinilcolina* deve ser usada com cautela ou mesmo não ser usada em pacientes com desequilíbrios eletrolíticos sob tratamento com digoxina ou diuréticos (como os pacientes com insuficiência cardíaca).

**c. Hiperpotassemia:** A *succinilcolina* aumenta a liberação de potássio das reservas intracelulares. Isso é particularmente perigoso em pacientes queimados ou com lesão tecidual extensa, nos quais o potássio é perdido rapidamente pelas células.

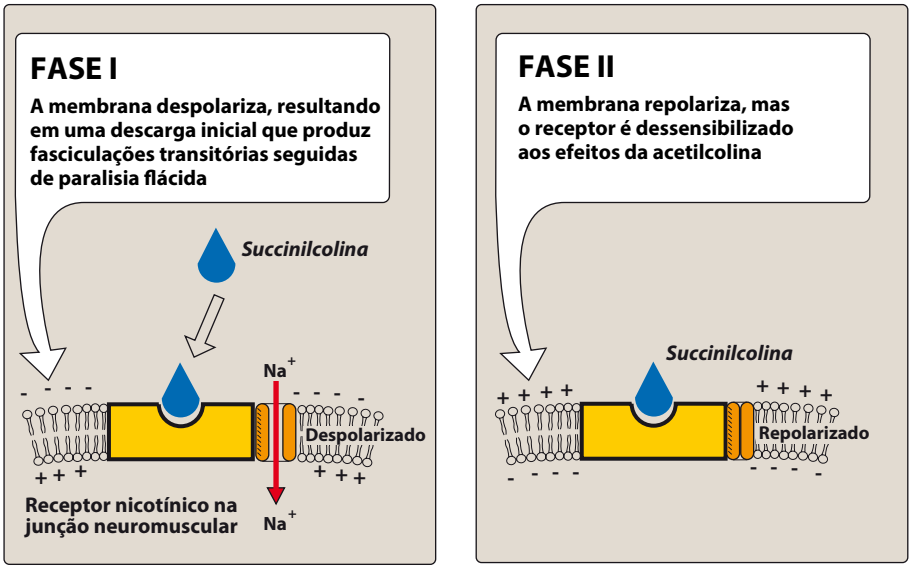



**Figura 5.12**
Mecanismo de ação dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

5.1 Durante um procedimento cirúrgico oftálmico, o cirurgião deseja contrair a pupila do paciente usando um miótico. Contudo, acidentalmente, usou um fármaco que causou dilatação da pupila (midríase). Qual dos seguintes fármacos ele provavelmente usou?

A. *Acetilcolina*.
B. *Pilocarpina*.
C. *Tropicamida*.
D. *Fentolamina*.
E. *Betanecol*.

Resposta correta = C. Agonistas muscarínicos como ACh, pilocarpina e betanecol contraem o músculo circular do esfíncter da íris e causam constrição da pupila (miose), enquanto ao passo que os antagonistas muscarínicos, como a *atropina* e a *tropicamida*, previnem a contração do músculo circular da íris e causam dilatação da pupila (midríase). Os antagonistas $\alpha$-adrenérgicos como a *fentotolamina* relaxam o músculo radial da íris e causam miose.

booksmedicos.org

5.2 *Sarin* é um gás tóxico para os nervos que é um organofosforado inibidor da colinesterase. Qual dos seguintes fármacos poderia ser usado como antídoto na intoxicação com *sarin*?

A. *Pilocarpina*.
B. *Carbacol*.
C. *Atropina*.
D. *Fisostigmina*.
E. *Nicotina*.

Resposta correta = C. O *sarin* é um organofosforado inibidor da colinesterase. Ele causa aumento nos níveis de ACh nos tecidos, o que leva à crise colinérgica pela ativação dos receptores muscarínicos e nicotínicos. A maioria dos sinais da crise colinérgica é mediada pelos receptores muscarínicos; por isso, o antagonista muscarínico *atropina* é usado como antagonista contra a intoxicação por *sarin*. Agonistas colinérgicos como *pilocarpina*, *carbacol*, *fisostigmina* (agonista indireto) e *nicotina* pioram os sinais da intoxicação com *sarin*.

5.3 A *atropina* é um dos componentes de associações antidiarreicas *difenoxilato* + *atropina* disponível nos EUA. Qual dos seguintes efeitos é produzido pela *atropina* e contribui no efeito antidiarreico?

A. Aumento da motilidade gastrintestinal.
B. Redução da motilidade gastrintestinal.
C. Aumento da salivação.
D. Aumento da secreção ácida.

Resposta correta = B. Agonistas muscarínicos produzem um aumento na motilidade gastrintestinal, salivação e secreção ácida. A *atropina* é um antagonista muscarínico e por isso causa redução na motilidade gastrintestinal, o que contribui com seu efeito antidiarreico.

5.4 Foi prescrito um $\beta_2$-agonista para um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) para alívio de broncoespasmo. Contudo, o paciente não respondeu a esse tratamento. Qual dos seguintes fármacos ou classe de fármacos poderia ser sugerido para este paciente como próxima opção?

A. $\beta_1$-agonista.
B. Agonista muscarínico.
C. *Fisostigmina*.
D. *Ipratrópio*.
E. *Fentolamina*.

Resposta correta = D. Os receptores presentes nos tecidos bronquiais são, em sua maioria, muscarínicos e $\beta_2$-adrenérgicos. A ativação muscarínica causa broncocontrição, e a ativação dos receptores $\beta_2$ causa broncodilatação. Por isso, agonistas muscarínicos diretos ou indiretos (*fisostigmina*) pioram o broncoespasmo. O *ipratrópio* é um antagonista muscarínico que pode relaxar os músculos lisos bronquiais e aliviar o broncoespasmo em pacientes que não respondem aos $\beta_2$-agonistas. Receptores $\alpha_1$ e $\beta_1$ não estão presentes comumente nos tecidos bronquiais, e por isso os $\beta_1$-agonistas ou antagonistas $\alpha$ (*fentolamina*) não têm efeitos significativos no broncoespasmo.

5.5 Qual dos seguintes fármacos seria o mais eficaz como anticinetótico para uma pessoa que planeja um cruzeiro?

A. *Atropina*.
B. *Tropicamida*.
C. *Escopolamina*.
D. *Darifenacina*.
E. *Tiotrópio*.

Resposta correta = C. Todos os antagonistas muscarínicos (fármacos anticolinérgicos) citados nas alternativas são, teoricamente, úteis como anticinetóticos; contudo, na prática, a *escopolamina* é a mais eficaz na prevenção da cinetose. A *tropicamida* tem uso oftálmico predominante, e o *triotrópio* é usado nos distúrbios respiratórios (DPOC). A *darifenacina* é usada contra bexiga superativa.

5.6 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos bloqueadores ganglionares?

A. O bloqueio dos gânglios simpáticos pode causar queda da pressão arterial.
B. O bloqueio dos gânglios parassimpáticos pode diminuir a frequência cardíaca.
C. A *nicotina* é um bloqueador ganglionar não despolarizante.
D. A *atropina* é um bloqueador ganglionar não despolarizante.

Resposta correta = A. O bloqueio seletivo (teoricamente) dos gânglios simpáticos causa diminuição da liberação de norepinefrina e, por isso, redução da frequência cardíaca e da pressão arterial. O bloqueio seletivo (teoricamente) dos gânglios parassimpáticos diminui a liberação de ACh e, por isso, causa aumento da frequência cardíaca. Os receptores tanto nos gânglios simpáticos como nos parassimpáticos são do tipo nicotínico. A *nicotina* é um agonista nos receptores nicotínicos e produz bloqueio por despolarização nos gânglios. A *atropina* é um antagonista muscarínico e não tem efeito nos receptores nicotínicos presentes nos gânglios.

5.7 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos BNMs?

A. Os BNMs não despolarizantes são administrados por via oral.
B. Os inibidores da colinesterase diminuem os efeitos dos BNMs não despolarizantes.
C. Os BNMs não despolarizantes afetam primeiramente o músculo diafragma.
D. Os efeitos dos BNMs despolarizantes podem ser revertidos usando inibidores da colinesterase.

Resposta correta = B. Os BNMs não despolarizantes como o *cisatracúrio* e o *vecurônio* são compostos muito polares e pouco absorvidos no TGI. Por isso, eles são administrados por via parenteral, não oral. Os BNMs não despolarizantes são antagonistas competitivos nos receptores nicotínicos. Por isso, aumentando os níveis de ACh na JNM, diminui-se o efeito desses fármacos. Os inibidores da colinesterase aumentam os níveis de ACh na JSM e diminuem os efeitos dos BNMs não despolarizantes, mas podem aumentar (não reverter) os efeitos dos BNMs despolarizantes. Os BNMs não despolarizantes primeiro afetam os músculos de contração rápida presentes na face e nos olhos, e somente por último afetam o diafragma.

booksmedicos.org

5.8 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação à interação de fármacos com os BNMs não despolarizantes?

A. O *desflurano* reduz os efeitos dos BNMs não despolarizantes.
B. Os inibidores da colinesterase aumentam os efeitos dos BNMs não despolarizantes.
C. Os aminoglicosídeos aumentam o efeito dos BNMs não despolarizantes.
D. Os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem os efeitos dos BNMs não despolarizantes.

Resposta correta = C. Os anestésicos carboidratos halogenados como o *desflurano* aumentam os efeitos dos BNMs não despolarizantes por exercerem um efeito estabilizador na JNM. Os inibidores da AChE aumentam os níveis de ACh na JNM e diminuem os efeitos dos BNMs não despolarizantes. Os antimicrobianos aminoglicosídeos aumentam os efeitos dos BNMs não despolarizantes, reduzindo a liberação de ACh dos neurônios colinérgicos. Os bloqueadores dos canais de cálcio aumentam os efeitos dos BNMs não despolarizantes, possivelmente por afetar o transporte de íons na JNM.

5.9 Foi administrado um BNM a um paciente antes de um procedimento cirúrgico para produzir paralisia muscular esquelética. Este BNM afetou primeiro os músculos pequenos de contração rápida da face e dos olhos e por último o diafragma. Os efeitos desse fármaco foram facilmente revertidos com *neostigmina*. Qual dos seguintes BNMs foi mais provavelmente administrado a este paciente?

A. *Rocurônio*.
B. *Succinilcolina*.
C. *Diazepam*.
D. *Tubocurarina*.

Resposta correta = A. Há dois tipos de BNMs: despolarizantes e não despolarizantes. Os BNMs despolarizantes são agonistas nos receptores nicotínicos, e os não despolarizantes são antagonistas no receptor nicotínico. Ambos os tipos de BNMs afetam primeiro os músculos de contração rápida (face, olhos, etc.) e por último o diafragma. Contudo, os inibidores da colinesterase como a *neostigmina* aumentam os níveis de ACh na JNM e revertem o efeito dos BNMs não despolarizantes, mas não aqueles dos BNMs despolarizantes. Por isso, provavelmente, o BNM administrado a este paciente foi o *rocurônio*, que é um BNM não despolarizante. A *tubocurarina* também é um BNM não despolarizante, mas não é usada na prática. A *succinilcolina* é um BNM despolarizante, e o *diazepam* é um benzodiazepínico que não causa paralisia dos músculos esqueléticos.

5.10 Foi administrado um BNM a um paciente antes de um procedimento cirúrgico para produzir paralisia muscular esquelética. Este BNM causou fasciculações nos músculos esqueléticos antes do início da paralisia. O efeito deste BNM não pode ser revertido com a *neostigmina*. Qual dos seguintes BNMs foi mais provavelmente administrado a este paciente?

A. *Cisatracúrio*
B. *Succinilcolina*.
C. *Diazepam*.
D. *Tubocurarina*.

Resposta correta = B. Os BNMs despolarizantes causam fasciculações musculares antes de causar paralisia, e seus efeitos não são revertidos com inibidores da colinesterase, como a *neostigmina*. Os BNMs não despolarizantes não causam fasciculações musculares, e seus efeitos podem ser revertidos usando inibidores da colinesterase. Por isso, o BNM usado neste paciente é a *succinilcolina*, que é um BNM despolarizante. *Cisatracúrio* e *tubocurarina* são BNMs não despolarizantes, e o *dizepam* não causa paralisia dos músculos esqueléticos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Agonistas adrenérgicos

6

Rajan Radhakrishnan

## I. RESUMO

Os fármacos adrenérgicos atuam em receptores que são estimulados pela norepinefrina (noradrenalina) ou pela epinefrina (adrenalina). Esses receptores são denominados receptores adrenérgicos ou adrenoceptores. Os fármacos adrenérgicos que ativam os receptores adrenérgicos são denominados simpaticomiméticos, e os que bloqueiam a ativação dos receptores adrenérgicos são os simpaticolíticos. Alguns simpaticomiméticos ativam diretamente os receptores adrenérgicos (agonistas de ação direta), enquanto outros atuam indiretamente, aumentando a liberação ou bloqueando a captação de norepinefrina (agonistas de ação indireta). Este capítulo descreve os fármacos que estimulam direta ou indiretamente os adrenoceptores (Fig. 6.1). Os simpaticolíticos são discutidos no Capítulo 7.

| AÇÃO DIRETA |
|---|
| *Clonidina* |
| *Dobutamina** |
| *Dopamina** |
| *Epinefrina** |
| *Fenilefrina* |
| *Fenoldopam* |
| *Formoterol* |
| *Isoproterenol** |
| *Mirabegrona* |
| *Norepinefrina** |
| *Salbutamol* |
| *Salmeterol* |
| *Terbutalina* |
| **AÇÃO INDIRETA** |
| *Anfetamina* |
| *Cocaína* |
| **AÇÃO MISTA (Ação direta e ação indireta)** |
| *Efedrina* |
| *Pseudoefedrina* |

**Figura 6.1**

Resumo dos agonistas adrenérgicos. *, catecolaminas.

## II. NEURÔNIO ADRENÉRGICO

Os neurônios adrenérgicos liberam norepinefrina como neurotransmissor primário. Esses neurônios são encontrados no sistema nervoso central (SNC) e também no sistema nervoso simpático, onde servem de ligação entre os gânglios e os órgãos efetores. Os fármacos adrenérgicos atuam em receptores adrenérgicos localizados no neurônio na pré-sinapse ou no órgão efetor pós-sináptico (Fig. 6.2).

### A. Neurotransmissão nos neurônios adrenérgicos

A neurotransmissão nos neurônios adrenérgicos é muito similar à descrita para os neurônios colinérgicos (ver Cap. 4), exceto que o neurotransmissor é a norepinefrina, em vez de a ACh. A neurotransmissão envolve as seguintes etapas: síntese, armazenamento, liberação e ligação da norepinefrina com o receptor, seguido da remoção do neurotransmissor da fenda sináptica (Fig. 6.3).

1. **Síntese de norepinefrina:** A tirosina é transportada para dentro do neurônio adrenérgico por um carregador, onde é hidroxilada em di-hidroxifenilalanina (Dopa) pela tirosina hidroxilase. Esta é a etapa

booksmedicos.org

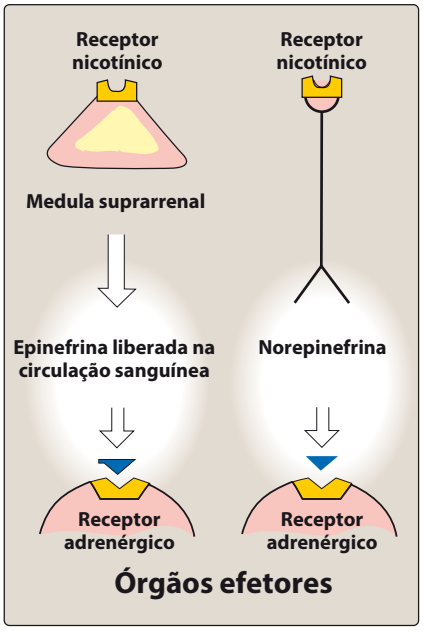



**Figura 6.2**
Locais de ação dos agonistas adrenérgicos.

que limita a velocidade na formação de norepinefrina. Então a Dopa é descarboxilada pela enzima descarboxilase de L-aminoácido aromático, formando dopamina no neurônio pré-sináptico.

2. **Armazenamento da norepinefrina em vesículas:** A dopamina, então, é transportada para dentro de vesículas sinápticas por um sistema transportador de aminas. Esse sistema é bloqueado pela *reserpina* (ver Cap. 7). Em seguida, a dopamina é hidroxilada pela enzima dopamina hidroxilase, formando norepinefrina.

3. **Liberação de norepinefrina:** A chegada do potencial de ação na junção neuromuscular inicia a entrada de íons cálcio do líquido extracelular para o axoplasma. O aumento no cálcio promove a fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular, que sofrem exocitose para expelir seu conteúdo na sinapse. Fármacos como a *guanetidina* bloqueiam essa liberação.

4. **Ligação aos receptores:** A norepinefrina liberada das vesículas sinápticas difunde-se para o espaço sináptico e se liga aos receptores pós-sinápticos no órgão efetor ou aos receptores pré-sinápticos no terminal nervoso. A ligação da norepinefrina aos receptores inicia uma cascata de eventos no interior da célula, resultando na formação do segundo mensageiro intracelular, que atua como intermediário (transdutor) na comunicação entre o neurotransmissor e a ação gerada no interior da célula efetora. Receptores adrenérgicos usam o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) como segundo mensageiro e o ciclo do fosfatidilinositol para transduzir o sinal em um efeito. A norepinefrina também se liga a receptores pré-sinápticos (principalmente do subtipo $\alpha_2$) que modulam a liberação do neurotransmissor.

5. **Remoção da norepinefrina:** A norepinefrina pode 1) difundir para fora do espaço sináptico e entrar na circulação sistêmica; 2) ser metabolizada a metabólitos inativos pela catecol-O-metiltransferase (COMT) no espaço sináptico; ou 3) sofrer captação de volta para o neurônio. A captação pela membrana neuronal envolve um transportador de norepinefrina dependente de sódio-cloreto ($Na^+/Cl^-$) (NET) que pode ser inibido pelos antidepressivos tricíclicos como a *imipramina*, pelos inibidores da captação de serotonina e norepinefrina como a *duloxetina*, ou pela cocaína (Fig. 6.3). O mecanismo de captação da norepinefrina para o interior do neurônio pré-sináptico é o mecanismo primário para terminar seus efeitos.

6. **Possíveis destinos da norepinefrina captada:** Logo que a norepinefrina entra no citoplasma do neurônio adrenérgico, ela pode ser captada para o interior das vesículas sinápticas através do sistema transportador de aminas e ser sequestrada para liberação por outro potencial de ação, ou pode permanecer no citoplasma em um pool protegido. Alternativamente, a norepinefrina pode ser oxidada pela monoaminoxidase (MAO), presente na mitocôndria neuronal.

## B. Receptores adrenérgicos (adrenoceptores)

No sistema nervoso simpático, várias classes de adrenoceptores podem ser diferenciadas farmacologicamente. Duas famílias de receptores, designadas $\alpha$ e $\beta$, são classificadas com base nas suas respostas aos

booksmedicos.org

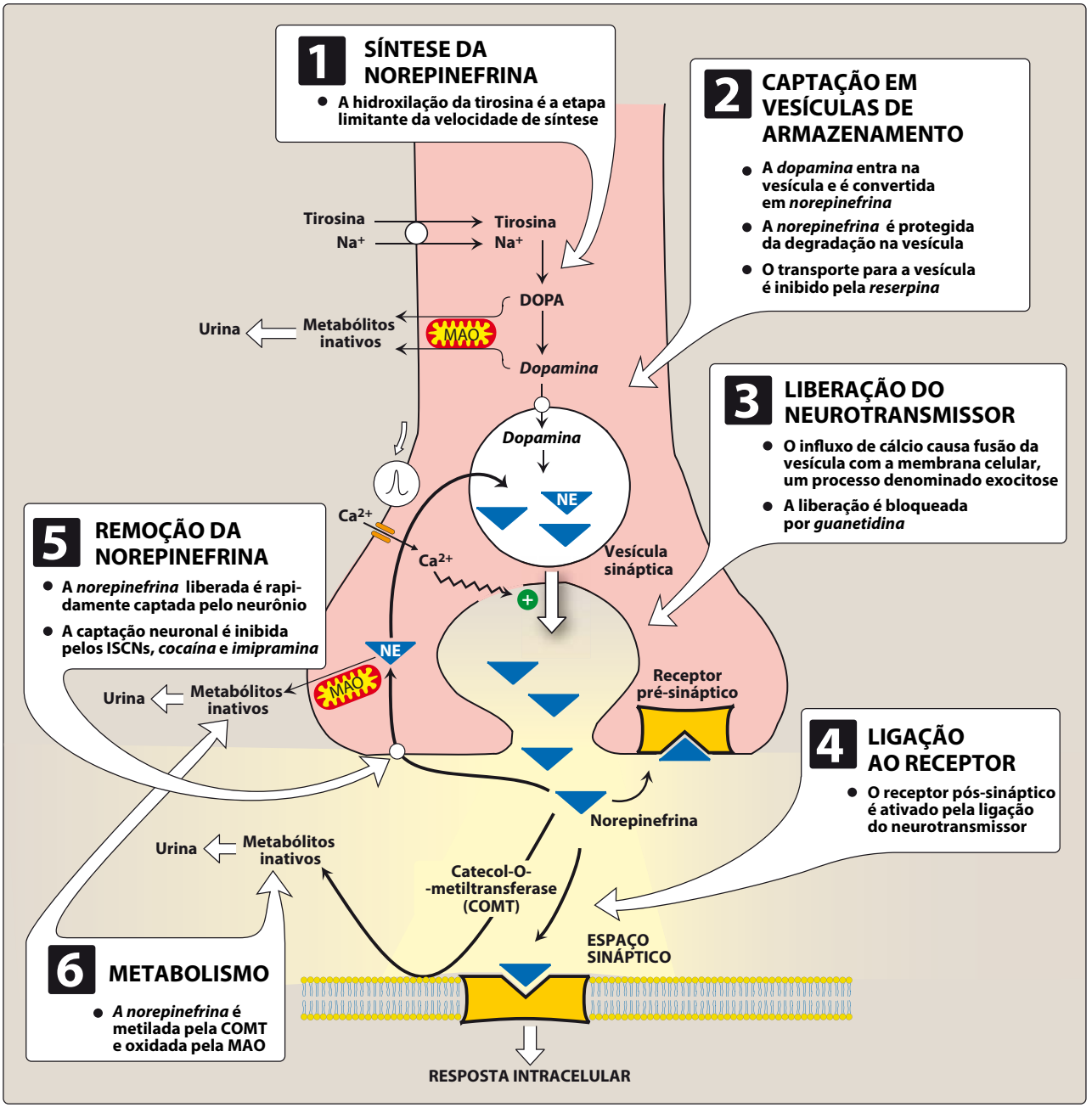



**Figura 6.3**

Síntese e liberação de norepinefrina do neurônio adrenérgico.
MAO, monoaminoxidase, SNRI, inibidor da captação de serotonina e norepinefrina.

agonistas adrenérgicos *epinefrina*, *norepinefrina* e *isoproterenol*. Cada um desses receptores principais tem um número específico de subtipos de receptores identificados. Alterações na estrutura primária dos receptores influenciam sua afinidade para vários fármacos.

1. **Adrenoceptores α:** Os adrenoceptores α apresentam respostas fracas ao agonista sintético *isoproterenol*, mas respondem às catecolaminas naturais *epinefrina* e *norepinefrina* (Fig. 6.4). Para os

booksmedicos.org

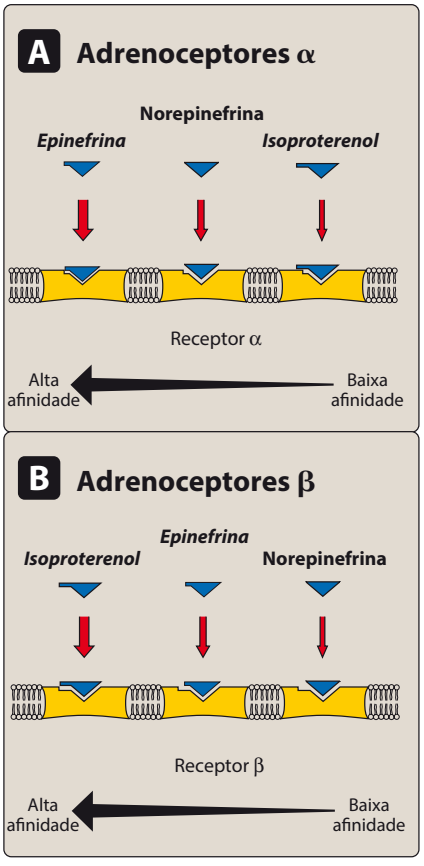



**Figura 6.4**
Tipos de receptores adrenérgicos.

α-receptores, a ordem de potência e afinidade é *epinefrina* ≥ *norepinefrina* >> *isoproterenol*. Os adrenoceptores α são subdivididos em dois grupos, $\alpha_1$ e $\alpha_2$, com base nas suas afinidades por agonistas e α-bloqueadores. Por exemplo, os $\alpha_1$-receptores têm maior afinidade por *fenilefrina* do que os receptores $\alpha_2$. Ao contrário, a *clonidina* se liga seletivamente aos receptores $\alpha_2$ e tem menor efeito nos receptores $\alpha_1$.

**a. Receptores $\alpha_1$:** Estes receptores estão presentes na membrana pós-sináptica dos órgãos efetores e intermedeiam vários dos efeitos clássicos – originalmente designados como α-adrenérgicos –, envolvendo contração de músculo liso. A ativação dos receptores $\alpha_1$ inicia uma série de reações por meio da fosfolipase C ativada pela proteína G, resultando na formação do segundo mensageiro inositol-1,4,5-trifosfato ($IP_3$) e de diacilglicerol (DAG). O $IP_3$ inicia a liberação de $Ca^{2+}$ do retículo endoplasmático para o citosol, e o DAG ativa outras proteínas no interior da célula (Fig. 6.5).

**b. Receptores $\alpha_2$:** Estes receptores estão localizados primariamente nas terminações de nervos simpáticos pré-sinápticos e controlam a liberação de norepinefrina. Quando um nervo simpático adrenérgico é estimulado, parte da norepinefrina liberada "retorna" e reage com os receptores $\alpha_2$ na membrana pré-sináptica (Fig. 6.5). A estimulação dos receptores $\alpha_2$ promove retroalimentação inibitória e inibe liberação adicional de norepinefrina do neurônio adrenérgico estimulado. Essa ação inibitória serve como mecanismo local para modular a saída de norepinefrina quando há atividade simpática elevada. (Nota: neste caso, ao inibir a saída adicional de norepinefrina do neurônio adrenérgico, esses receptores atuam como autorreceptores inibitórios). Receptores $\alpha_2$ também são encontrados em neurônios pré-sinápticos parassimpáticos. A norepinefrina liberada do neurônio simpático pré-sináptico pode difundir esses receptores e interagir com eles, inibindo a liberação de acetilcolina (ACh). (Nota: nestes casos, tais receptores se comportam como heterorreceptores inibitórios). Esse é outro mecanismo para modular a atividade autônoma em certas áreas. Em contraste com os receptores $\alpha_1$, os efeitos da ligação com os receptores $\alpha_2$ são mediados pela inibição da adenililciclase e pela redução nos níveis intracelulares de AMPc.

**c. Subdivisões adicionais:** Os receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$ são classificados adicionalmente em $\alpha_{1A}$, $\alpha_{1B}$, $\alpha_{1C}$ e $\alpha_{1D}$, e em $\alpha_{2A}$, $\alpha_{2B}$ e $\alpha_{2C}$. Essa classificação estendida é necessária para entender a seletividade de alguns fármacos. Por exemplo, a *tansulosina* é um antagonista seletivo de $\alpha_{1A}$ e é usada para o tratamento da hiperplasia benigna de próstata. Ela tem menos efeitos adversos cardiovasculares porque visa a receptores do subtipo $\alpha_{1A}$ encontrados primariamente no trato urinário e na próstata, e não afeta o subtipo $\alpha_{1B}$ encontrado nos vasos sanguíneos.

**2. Adrenoceptores β:** As respostas dos receptores β diferem dos receptores α e são caracterizadas por uma intensa resposta ao *isoproterenol*, com pouca sensibilidade para *epinefrina* e *norepinefrina* (Fig. 6.4). Para os receptores β, a ordem de potência é isoproterenol

booksmedicos.org

> epinefrina > norepinefrina. Os adrenoceptores β podem ser subdivididos em três principais subgrupos, $\beta_1$, $\beta_2$, e $\beta_3$, com base nas suas afinidades por agonistas e antagonistas adrenérgicos. Os receptores $\beta_1$ tem afinidade praticamente igual por *epinefrina* e *norepinefrina*, e os receptores $\beta_2$ têm maior afinidade por epinefrina do que por norepinefrina. Assim, tecidos com predominância de receptores $\beta_2$ (como os vasos dos músculos esqueléticos) são particularmente responsivos aos efeitos da epinefrina circulante, liberada pela medula da suprarrenal. Os receptores $\beta_3$ estão envolvidos na lipólise e também em efeitos no músculo detrusor da bexiga. A ligação de um neurotransmissor a qualquer dos três receptores β resulta na ativação de adenililciclase e aumenta a concentração de AMPc no interior da célula.

3. **Distribuição dos receptores:** Os órgãos e tecidos inervados adrenergicamente, em geral, têm um tipo de receptor predominante. Por exemplo, os tecidos como os vasos dos músculos esqueléticos têm os receptores $\alpha_1$ e $\beta_2$, mas os $\beta_2$ predominam. Outros tecidos podem ter quase exclusivamente um tipo de receptor. Por exemplo, o coração contém predominantemente receptores $\beta_1$.

4. **Respostas características mediadas pelos adrenoceptores:** É útil organizar as respostas fisiológicas à estimulação adrenérgica de acordo com o tipo de receptor, pois vários fármacos estimulam ou bloqueiam preferencialmente algum tipo. A Figura 6.6 resume os efeitos mais proeminentes mediados pelos adrenoceptores. Como generalização, a estimulação de receptores $\alpha_1$ caracteristicamente provoca vasoconstrição (particularmente na pele e nas vísceras abdominais) e aumento na resistência periférica total e na pressão arterial. A estimulação dos receptores $\beta_1$ causa estimulação cardíaca (aumento na frequência e na contratilidade), ao passo que a estimulação dos receptores $\beta_2$ produz vasodilatação (no leito vascular esquelético) e relaxamento dos músculos lisos.

5. **Dessensibilização de receptores:** A exposição prolongada às catecolaminas reduz a sensibilidade desses receptores, um fenômeno denominado dessensibilização (*down-regulation*). Três

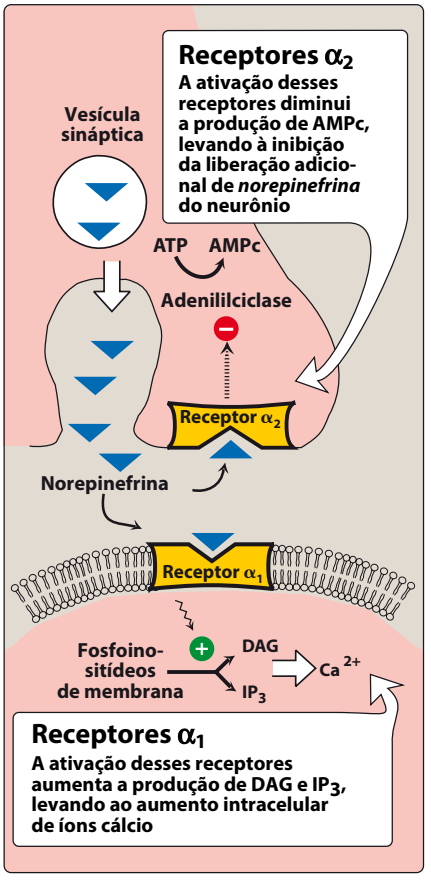



**Figura 6.5**

Segundos mensageiros medeiam os efeitos dos receptores α.
DAG, diacilglicerol; $IP_3$, trifosfato de inositol; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina.

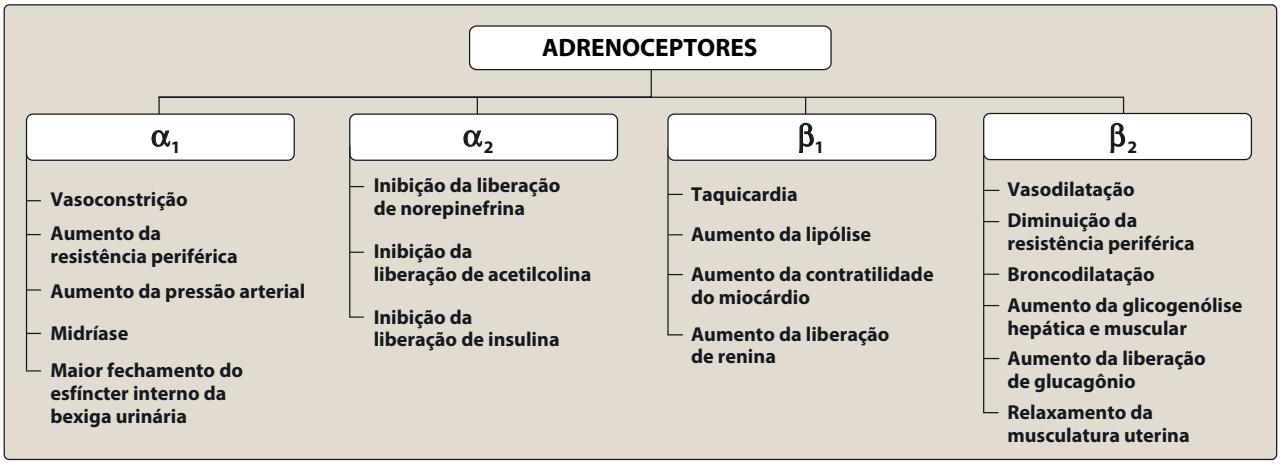



**Figura 6.6**

Principais efeitos mediados pelos adrenoceptores α e β.

booksmedicos.org

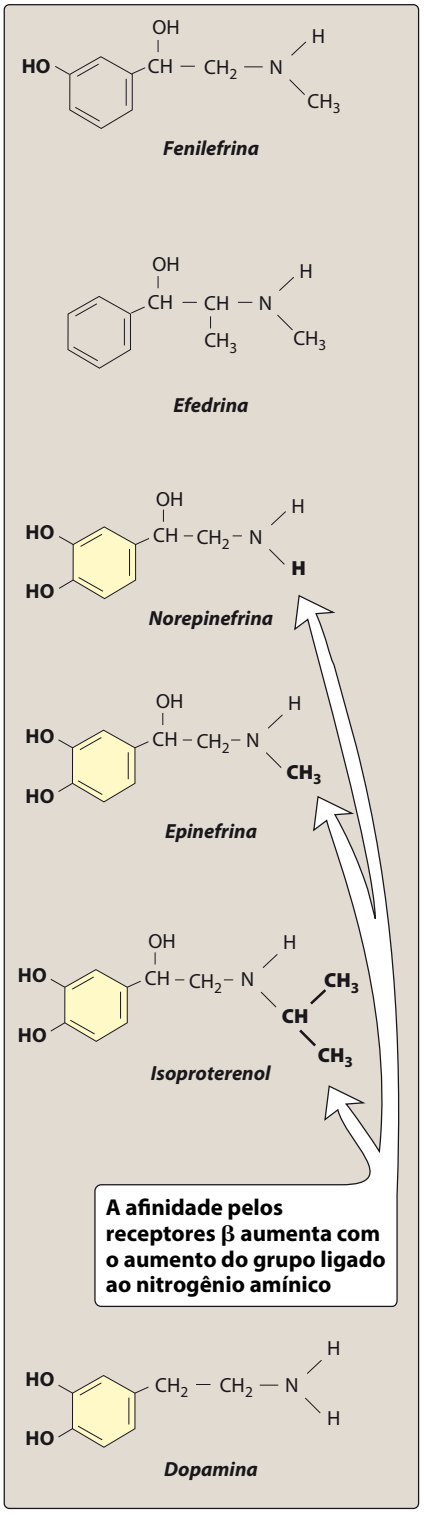



**Figura 6.7**

Estrutura de vários agonistas adrenérgicos importantes. Os fármacos contendo o anel catecólico estão representados em amarelo.

mecanismos tentam explicar o fenômeno: 1) sequestro dos receptores de forma que ficam indisponíveis para interação com o ligante; 2) dessensibilização, isto é, o desaparecimento do receptor por destruição ou por diminuição de síntese; e 3) incapacidade de acoplar-se à proteína G, porque o receptor foi fosforilado no lado citoplasmático.

## III. CARACTERÍSTICAS DOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

A maioria dos fármacos adrenérgicos é derivada da β-feniletilamina (Fig. 6.7). Substituições no anel benzênico ou na cadeia lateral etilamina produzem uma variedade de compostos com variadas capacidades de diferenciar entre adrenoceptores α e β e de entrar no SNC. Dois aspectos estruturais importantes desses fármacos são 1) o número e a localização das substituições nas OH no anel benzênico e 2) a natureza dos substitutos no nitrogênio amino.

### A. Catecolaminas

As aminas simpaticomiméticas que contêm o grupo 3,4-di-hidroxibenzeno (como *epinefrina*, *norepinefrina*, *isoproterenol* e *dopamina*) são denominadas catecolaminas. Esses compostos compartilham as propriedades descritas a seguir.

1. **Alta potência:** As catecolaminas (com grupos–OH nas posições 3 e 4 do anel benzênico) mostram a maior potência na ativação direta dos receptores α e β.

2. **Inativação rápida:** As catecolaminas são metabolizadas pela COMT pós-sinapticamente e pela MAO intraneuronalmente, bem como pela COMT e pela MAO na parede intestinal e pela MAO no fígado. Assim, as catecolaminas têm um curto período de ação quando administradas parenteralmente e são inativadas (ineficazes) quando administradas por via oral.

3. **Escassa penetração no SNC:** As catecolaminas são polares e, por isso, não penetram facilmente no SNC. Apesar disso, a maioria das catecolaminas tem alguns efeitos clínicos (ansiedade, tremores e cefaleias) que são atribuídos à ação sobre o SNC.

### B. Aminas não catecólicas

Compostos que não têm os grupos hidroxicatecólicos têm meias-vidas mais longas, pois não são inativados pela COMT. Incluem-se *fenilefrina*, *efedrina* e *anfetamina* (Fig. 6.7). Esses fármacos são maus substratos para a MAO (importante via metabólica) e, assim, têm duração de ação prolongada. A maior lipossolubilidade de várias aminas não catecólicas (devido à ausência dos grupos hidroxila, que são polares) permite maior acesso ao SNC.

### C. Substituições no nitrogênio amínico

A natureza do substituinte no nitrogênio amínico é importante na determinação da seletividade β do agonista adrenérgico. Por exemplo, a *epinefrina*, com um substituto $–CH_3$ no nitrogênio amínico, é mais potente nos receptores β do que a *norepinefrina*, que tem uma amina não substituída. De forma similar, o *isoproterenol*, que tem um substituto isopropila-CH

booksmedicos.org

$(CH_3)_2$ no nitrogênio amínico (Fig. 6.7), é um forte β-agonista com pouca atividade α (Fig. 6.4).

### D. Mecanismo de ação dos agonistas adrenérgicos

1. **Agonistas de ação direta:** Estes fármacos atuam diretamente nos receptores α ou β, produzindo efeitos similares aos resultantes da estimulação dos nervos simpáticos ou da liberação de *epinefrina* da medula suprarrenal (Fig. 6.8). Exemplos de agonistas de ação direta incluem *epinefrina*, *norepinefrina*, *isoproterenol* e *fenilefrina.*

2. **Agonistas de ação indireta:** Estes fármacos podem bloquear a captação de *norepinefrina* ou promover sua liberação das reservas citoplasmáticas ou das vesículas dos neurônios adrenérgicos (Fig. 6.8). A *norepinefrina*, então, atravessa a sinapse e se liga aos receptores α ou β. Exemplos de inibidores da captação e de liberadores de *norepinefrina* são a *cocaína* e as anfetaminas, respectivamente.

3. **Agonistas de ação mista:** A *efedrina* e seu estereoisômero, *pseudoefedrina*, estimulam os adrenoceptores diretamente e liberam norepinefrina do neurônio adrenérgico (Fig. 6.8).

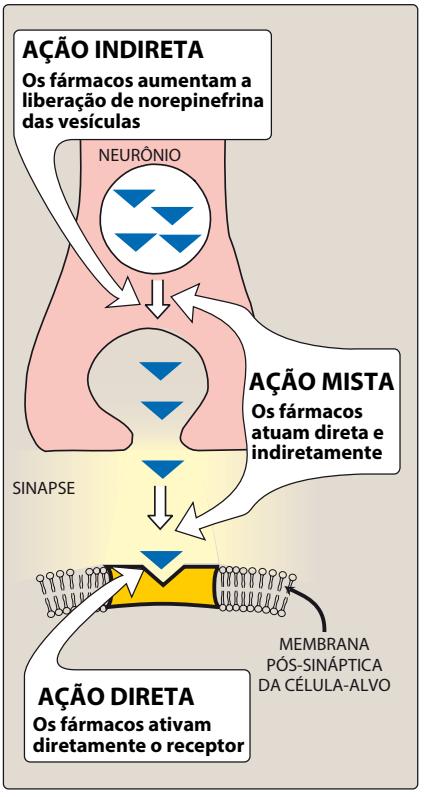



**Figura 6.8**
Locais de ação direta, indireta e mista dos agonistas adrenérgicos.

## IV. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO DIRETA

Os agonistas de ação direta se ligam aos receptores nos órgãos efetores sem interagir com o neurônio pré-sináptico. Como grupo, esses fármacos são bastante usados clinicamente.

### A. Epinefrina

A *epinefrina* é uma das quatro catecolaminas – junto com *norepinefrina*, *dopamina* e *dobutamina* – comumente usadas em terapêutica. As três primeiras são neurotransmissores de ocorrência natural, e a última é um composto sintético. Na medula suprarrenal, a *norepinefrina* é metilada à *epinefrina*, que é armazenada nas células cromafins junto com *norepinefrina*. Sob estimulação, a medula suprarrenal libera cerca de 80% de *epinefrina* e 20% de *norepinefrina* diretamente na circulação. A *epinefrina* interage com os receptores α e β. Em doses baixas, predominam os efeitos β (vasodilatação) no leito vascular; em doses altas, os efeitos α (vasoconstrição) são os mais fortes.

1. **Ações:**

   a. **Sistema cardiovascular:** As principais ações da *epinefrina* são no sistema cardiovascular. A *epinefrina* reforça a contratilidade do miocárdio (inotropismo positivo: ação $\beta_1$) e aumenta a frequência de contração (cronotropismo positivo: ação $\beta_1$). O débito cardíaco aumenta. Esses efeitos aumentam a demanda de oxigênio pelo miocárdio. A *epinefrina* ativa receptores $\beta_1$ nos rins, promovendo a liberação de renina. A renina é uma enzima envolvida na produção de angiotensina II, um vasoconstritor potente. A *epinefrina* contrai as arteríolas da pele, das mucosas e das vísceras (efeito α) e dilata os vasos que vão ao fígado e aos músculos esqueléticos (efeito $\beta_2$). O fluxo de sangue para os rins diminui. Portanto, o efeito cumulativo é um aumento na pressão arterial sistólica, associado à ligeira redução na pressão diastólica devido à vasodilatação

booksmedicos.org

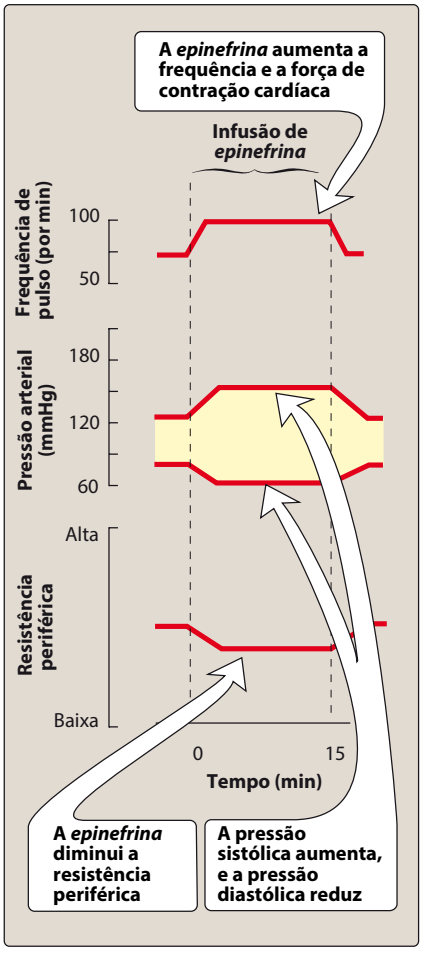



**Figura 6.9**

Efeitos cardiovasculares da infusão intravenosa de doses baixas de *epinefrina*.

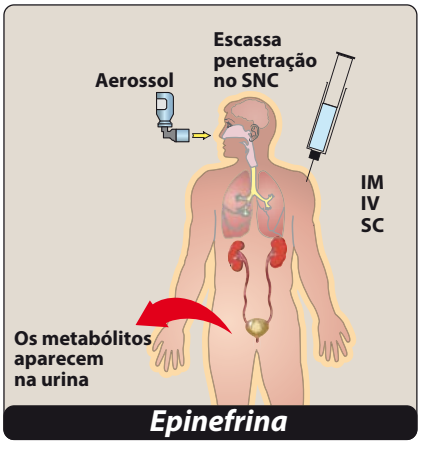



**Figura 6.10**

Farmacocinética da epinefrina.
SNC, sistema nervoso central.

mediada por receptores $\beta_2$ no leito vascular dos músculos esqueléticos (Fig. 6.9).

**b. Sistema respiratório:** A *epinefrina* causa poderosa broncodilatação por ação direta na musculatura lisa bronquial (ação $\beta_2$). Ela também inibe a liberação de mediadores da alergia, como a histamina dos mastócitos.

**c. Hiperglicemia:** A *epinefrina* tem um efeito hiperglicemiante significativo porque aumenta a glicogenólise no fígado (efeito $\beta_2$), aumenta a liberação de glucagônio (efeito $\beta_2$) e diminui a liberação de insulina (efeito $\alpha_2$).

**d. Lipólise:** A *epinefrina* inicia a lipólise por meio da atividade agonista nos receptores $\beta$ do tecido adiposo. Níveis aumentados de AMPc estimulam uma lipase hormônio-sensível que hidrolisa triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol.

**2. Usos terapêuticos:**

**a. Broncoespasmo:** A *epinefrina* é o fármaco usado no tratamento de emergência de condições respiratórias quando a broncoconstrição compromete a função respiratória. Assim, no tratamento da asma aguda e do choque anafilático, a *epinefrina* é o fármaco de escolha e pode salvar vidas nessa situação. Dentro de poucos minutos após a administração subcutânea, a função respiratória melhora significativamente. Atualmente, contudo, $\beta_2$-agonistas seletivos, como o *salbutamol*, são favorecidos no tratamento crônico da asma devido à duração de ação mais longa e aos efeitos cardíacos mínimos.

**b. Choque anafilático:** A *epinefrina* é o fármaco de escolha para o tratamento das reações de hipersensibilidade tipo I (incluindo anafilaxia) em resposta a alérgenos.

**c. Parada cardíaca:** A epinefrina pode ser empregada para restabelecer o ritmo cardíaco em pacientes com parada cardíaca independente da causa.

**d. Anestesia:** Soluções de anestésicos locais podem conter baixas concentrações de epinefrina (p. ex., 1:100.000 partes). A *epinefrina* aumenta significativamente a duração da anestesia local, produzindo vasoconstrição no local da injeção. Isso permite que o anestésico local permaneça no local da injeção antes de ser absorvido para a circulação sistêmica. Soluções muito diluídas de *epinefrina* também podem ser aplicadas topicamente para promover a vasoconstrição de membranas mucosas e controlar o porejamento de sangue capilar.

**3. Farmacocinética:** A *epinefrina* tem início rápido, mas ação de curta duração (devido à rápida degradação). A via de administração preferida é a intramuscular (IM), na coxa anterior, devido à rápida absorção. Nas situações de emergência, ela é administrada por via intravenosa (IV) para início mais rápido de ação. Ela também pode ser administrada por vias subcutânea (SC), endotraqueal e por inalação (Fig. 6.10). Ela é rapidamente metabolizada pela MAO e pela COMT, e os metabólitos metanefrina e ácido vanilmandélico são excretados na urina.

booksmedicos.org

4. **Efeitos adversos:** A *epinefrina* pode produzir efeitos adversos no SNC, incluindo ansiedade, medo, tensão, cefaleia e tremores. Ela pode desencadear arritmias cardíacas, particularmente se o paciente está recebendo *digoxina*. A *epinefrina* pode causar edema pulmonar e pode ter ações cardiovasculares maiores em pacientes com hipertiroidismo, nos quais a dosagem precisa ser reduzida. Pacientes com hipertiroidismo podem ter produção aumentada de receptores adrenérgicos nos vasos, levando a respostas hipersensíveis. Os anestésicos inalatórios também sensibilizam o coração aos efeitos da *epinefrina*, o que pode causar taquicardia. A *epinefrina* aumenta a liberação das reservas endógenas de glicose. No diabético, as dosagens de *insulina* podem precisar ser aumentadas. β-bloqueadores não seletivos previnem os efeitos vasodilatadores da epinefrina nos receptores $\beta_2$, deixando a estimulação dos receptores α sem oposição. Isso pode aumentar a resistência periférica e aumentar a pressão arterial.

## B. Norepinefrina

Como a *norepinefrina* é o neurotransmissor dos nervos adrenérgicos, teoricamente ela deveria estimular todos os tipos de receptores adrenérgicos. Contudo, administrada em doses terapêuticas, o receptor α-adrenérgico é o mais afetado.

1. **Ações cardiovasculares:**

   a. **Vasoconstrição:** A *norepinefrina* causa um aumento na resistência periférica devido à intensa vasoconstrição da maior parte dos leitos vasculares, incluindo os rins (efeito $\alpha_1$). A pressão arterial sistólica e a diastólica aumentam (Fig. 6.11). (Nota: a *norepinefrina* causa maior vasoconstrição do que a epinefrina porque ela não induz vasodilatação compensadora via receptores $\beta_2$ nos vasos sanguíneos que suprem os músculos esqueléticos. A fraca atividade $\beta_2$ da *norepinefrina* também explica por que ela não é útil no tratamento de asma ou anafilaxia.)

   b. **Reflexo barorreceptor:** *A norepinefrina* aumenta a pressão arterial, e isso estimula os barorreceptores, induzindo ao aumento na atividade vagal. Esse aumento na atividade vagal produz bradicardia reflexa, que é suficiente para neutralizar as ações locais da *norepinefrina* no coração, embora a compensação reflexa não afete os efeitos inotrópicos positivos do fármaco (Fig. 6.11). Se a *atropina*, que bloqueia os efeitos da transmissão vagal, é administrada antes da *norepinefrina*, então o efeito estimulante no coração é evidenciado como taquicardia.

2. **Usos terapêuticos:** A *norepinefrina* é usada no tratamento do choque, pois aumenta a resistência vascular e, assim, aumenta a pressão arterial. Ela não tem outros usos clínicos significativos.

3. **Farmacocinética:** A *norepinefrina* é administrada por via IV para início rápido de ação. A ação dura de 1 a 2 minutos após o fim da infusão. Ela é rapidamente metabolizada pela MAO e pela COMT. Os metabólitos inativos são excretados na urina.

4. **Efeitos adversos:** Estes são similares aos da *epinefrina*. Além disso, a *norepinefrina* é um potente vasoconstritor e pode causar palidez e descamação na pele ao longo da veia injetada. Se ocorrer

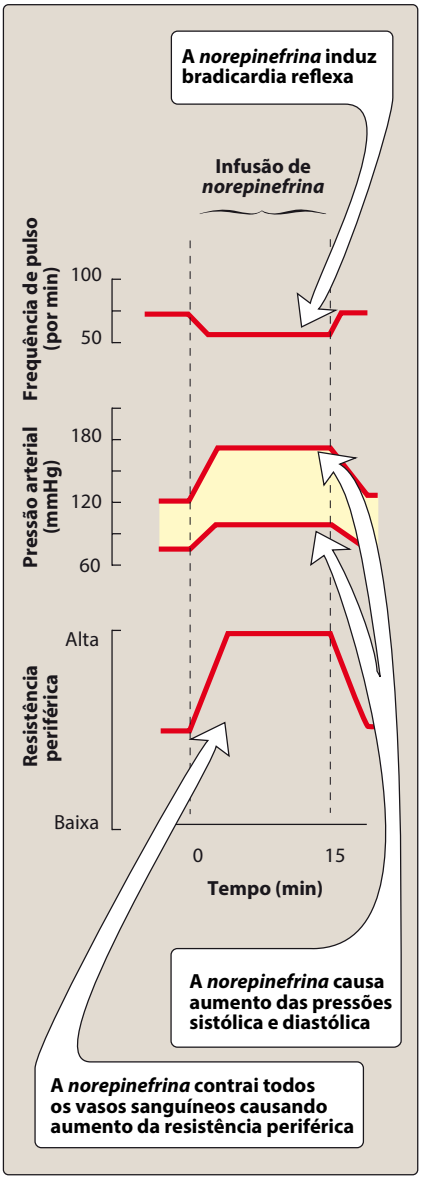



**Figura 6.11**
Efeitos cardiovasculares da infusão intravenosa de *norepinefrina*.

booksmedicos.org

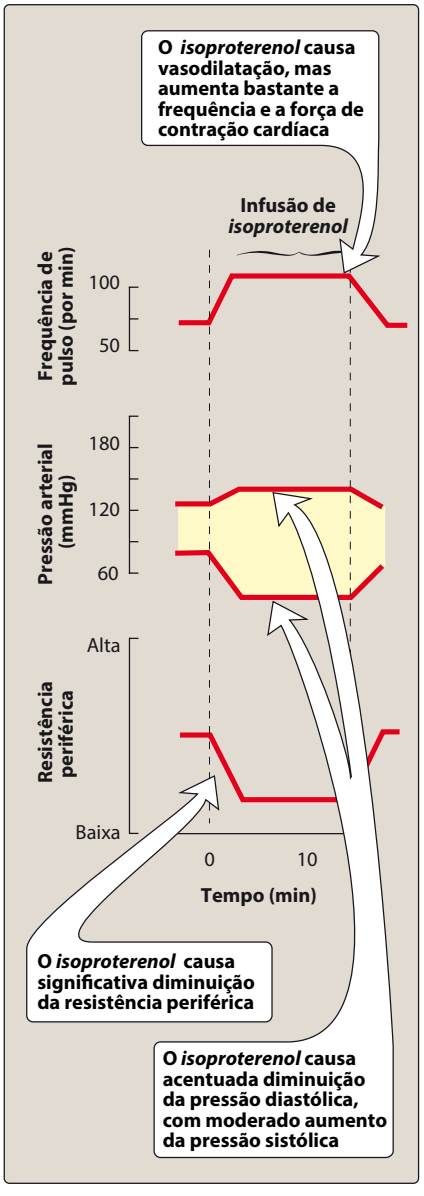



**Figura 6.12**

Efeitos cardiovasculares da infusão intravenosa de *isoproterenol*.

extravasamento (fuga do vaso para o tecido vizinho ao local de injeção), pode ocorrer necrose. Se possível, a norepinefrina não deve ser administrada em veias periféricas. O comprometimento da circulação por *norepinefrina* pode ser tratado com o α-antagonista *fentolamina*.

## C. Isoproterenol

O *isoproterenol* é uma catecolamina sintética de ação direta que estimula os receptores $\beta_1$ e $\beta_2$-adrenérgicos. Sua falta de seletividade é uma de suas desvantagens e o motivo pelo qual raras vezes é usado terapeuticamente. Sua ação em receptores α é insignificante. O *isoproterenol* produz intensa estimulação cardíaca, aumentando a frequência, a contratilidade e o débito (Fig. 6.12). Ele é tão ativo quanto a *epinefrina* na sua ação. O *isoproterenol* também dilata as arteríolas dos músculos esqueléticos (efeito $\beta_2$), diminuindo a resistência periférica. Devido à sua ação estimulante cardíaca, pode aumentar levemente a pressão arterial sistólica, mas reduz muito a pressão arterial média e a diastólica (Fig. 6.12). O *isoproterenol* é um broncodilatador potente (efeito $\beta_2$). Seu uso foi amplamente substituído por outros fármacos, mas ele pode ser útil no bloqueio atrioventricular (AV). Os efeitos adversos do *isoproterenol* são similares aos da *epinefrina*.

## D. Dopamina

A *dopamina* – metabólito precursor imediato da *norepinefrina* – está presente naturalmente no SNC nos gânglios basais, onde funciona como neurotransmissor, bem como na medula suprarrenal. Ela pode ativar receptores α e β-adrenérgicos. Por exemplo, em doses mais elevadas, ela causa vasoconstrição, ativando receptores $\alpha_1$, ao passo que, em doses menores, estimula os receptores $\beta_1$ cardíacos. Além disso, os receptores dopaminérgicos $D_1$ e $D_2$ se diferenciam dos receptores α e β-adrenérgicos e estão presentes nos leitos vasculares mesentérico periférico e nos renais, onde a ligação da *dopamina* produz vasodilatação. Os receptores $D_2$ também são encontrados nos neurônios adrenérgicos pré-sinápticos, onde sua ativação interfere com a liberação de norepinefrina.

1. **Ações:**

   a. **Cardiovascular:** A *dopamina* exerce efeito estimulante nos receptores $\beta_1$ cardíacos com efeito inotrópico e cronotrópico positivos (ver Fig. 6.13). Em concentrações muito elevadas, ela ativa os receptores $\alpha_1$ dos vasos, causando vasoconstrição.

   b. **Renal e visceral:** A *dopamina* dilata as arteríolas renais e esplâncnicas, ativando os receptores dopaminérgicos e aumentando, assim, o fluxo sanguíneo para os rins e para outras vísceras (Fig. 6.13). Esses receptores não são afetados por fármacos α ou β-bloqueadores. Por isso, a *dopamina* é clinicamente útil no tratamento do choque, no qual uma intensa atividade simpática pode comprometer a função renal.

2. **Usos terapêuticos:** A *dopamina* é o fármaco de escolha contra o choque cardiogênico e séptico e é administrada por infusão contínua. Ela aumenta a pressão arterial, estimulando os receptores $\beta_1$ no coração a aumentar o débito cardíaco e os receptores $\alpha_1$ nos vasos sanguíneos a aumentar a resistência periférica. Além disso,

booksmedicos.org

ela também aumenta a perfusão dos rins e das áreas esplâncnicas, como descrito.

O aumento do fluxo sanguíneo renal aumenta a velocidade de filtração glomerular e causa diurese. Nesse aspecto, a *dopamina* é muito superior à *norepinefrina*, que reduz o suprimento de sangue aos rins e pode causar colapso renal. A *dopamina* também é usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca grave, primariamente em pacientes com resistência vascular periférica normal ou baixa e em pacientes que têm oligúria.

3. **Efeitos adversos:** Uma dose excessiva de *dopamina* produz os mesmos efeitos da estimulação simpática. A *dopamina* é rapidamente metabolizada pela MAO ou pela COMT; portanto, seus efeitos adversos (náuseas, hipertensão e arritmias) são de curta duração.

## E. Fenoldopam

O *fenoldopam* é um agonista dos $D_1$-receptores periféricos da *dopamina*. É usado como vasodilatador de ação rápida no tratamento da hipertensão grave em pacientes hospitalizados, atuando em artérias coronárias, arteríolas renais e artérias mesentéricas. O *fenoldopam* é uma mistura racêmica, sendo o isômero R o componente ativo. Ele sofre extensa biotransformação de primeira passagem e apresenta meia-vida de eliminação de 10 minutos após infusão IV. Com este fármaco, podem ser observados cefaleia, rubor, tonturas, náuseas, êmese e taquicardia (devido à vasodilatação).

## F. Dobutamina

A *dobutamina* é uma catecolamina sintética de ação direta que é um agonista de receptores $\beta_1$. Ela aumenta a frequência e o débito cardíaco com poucos efeitos vasculares. A *dobutamina* é usada para aumentar o débito cardíaco na insuficiência cardíaca aguda (ver Cap. 19), bem como para dar apoio inotrópico após cirurgia cardíaca. O fármaco aumenta o débito cardíaco e não eleva significativamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio – sua principal vantagem sobre os outros simpaticomiméticos. A *dobutamina* deve ser usada com cautela na fibrilação atrial, porque aumenta a condução AV. Os outros efeitos adversos são similares aos da *epinefrina*. Pode-se desenvolver tolerância com o uso prolongado.

## G. Oximetazolina

A *oximetazolina* é um agonista adrenérgico sintético de ação direta que estimula os receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$-adrenérgicos. Ela está presente em vários descongestionantes nasais de ação curta e venda livre, bem como em colírios para alívio da vermelhidão dos olhos associada com natação, resfriados ou lentes de contato. A *oximetazolina* estimula diretamente os receptores $\alpha$ nos vasos sanguíneos que suprem a mucosa nasal e a conjuntiva; dessa forma, produz vasoconstrição e diminui a congestão. Ela é absorvida independentemente da via de administração e pode causar nervosismo, cefaleia e sono agitado. Com a administração intranasal, podem ocorrer irritação local e espirros. Observa-se congestão rebote no uso prolongado.

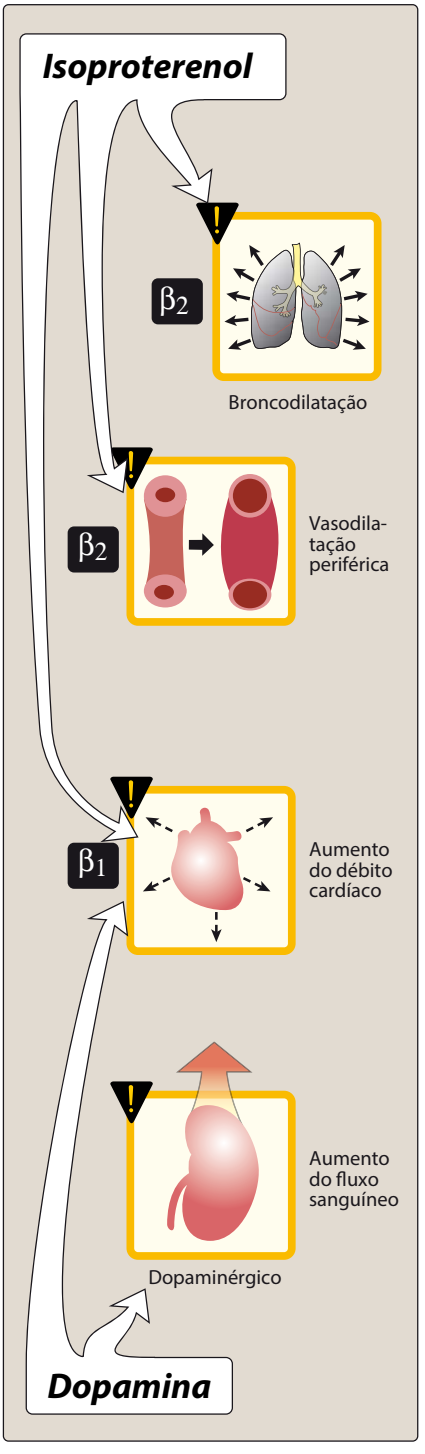



**Figura 6.13**
Ações clinicamente importantes do *isoproterenol* e da *dopamina*.

booksmedicos.org

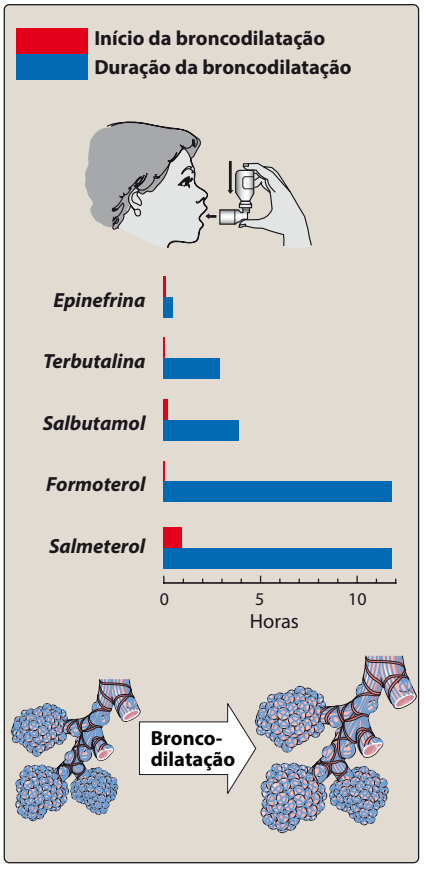



**Figura 6.14**

Início e duração do efeito broncodilatador de agonistas adrenérgicos inalados.

## H. Fenilefrina

A *fenilefrina* é um fármaco adrenérgico sintético de ação direta que se liga primariamente aos receptores $\alpha_1$. A *fenilefrina* é um vasoconstritor que aumenta as pressões sistólica e diastólica. Ela não tem efeito direto no coração, mas induz bradicardia reflexa quando administrada por via parenteral. É usada no tratamento da hipotensão em pacientes hospitalizados ou cirúrgicos (especialmente aqueles com frequência cardíaca aumentada). Doses elevadas podem causar cefaleia hipertensiva e irregularidades cardíacas. A *fenilefrina* atua como descongestionante nasal quando aplicada topicamente ou ingerida por via oral. Ela substituiu a *pseudoefedrina* em vários descongestionantes orais, pois esta teve seu uso desvirtuado para fazer *metanfetamina*. A *fenilefrina* também é usada em soluções oftálmicas para midríase.

## I. Clonidina

A *clonidina* é um $\alpha_2$-agonista usado no tratamento da hipertensão. Ela pode ser usada também para minimizar os sintomas que acompanham a retirada dos opiáceos, do cigarro ou dos benzodiazepínicos. A *clonidina* atua centralmente em receptores $\alpha_2$ pré-sinápticos, produzindo inibição dos centros vasomotores simpáticos, diminuindo a estimulação simpática para a periferia. Os efeitos adversos mais comuns da *clonidina* são letargia, sedação, constipação e xerostomia. A interrupção abrupta da medicação deve ser evitada, para prevenir a hipertensão de rebote. A *clonidina* e outro $\alpha_2$-agonista, a *metildopa*, são discutidos junto com outros anti-hipertensivos no Capítulo 17.

## J. Salbutamol e terbutalina

*Salbutamol* e *terbutalina* são fármacos $\beta_2$-agonistas de ação curta usados primariamente como broncodilatadores e administrados em um dispositivo inalador de dosagem controlada (Fig. 6.14). O *salbutamol* é o $\beta_2$-agonista de ação curta de escolha no manejo dos sintomas agudos de asma. A *terbutalina* para inalação não está mais disponível nos EUA, mas continua em uso em outros países. Ela é usada também, extrabula (*off-label*), como relaxante uterino, para evitar o parto prematuro. Um dos efeitos adversos mais comuns é o tremor, mas os pacientes tendem a desenvolver tolerância a ele. Outros efeitos adversos incluem intranquilidade, apreensão e ansiedade. Quando esses fármacos são administrados por via oral, podem causar taquicardia ou arritmias (devido à ativação dos receptores $\beta_1$), especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente. Os inibidores da monoaminoxidase (iMAOs) também aumentam o risco de efeitos adversos cardiovasculares, e o uso simultâneo deve ser evitado.

## K. Salmeterol e formoterol

*Salmeterol* e *formoterol* são $\beta$-agonistas de longa ação seletivos para $\beta_2$. Uma dose única por um inalador dosável – por exemplo, um inalador de pó – provê broncodilatação por 12 horas; o *salbutamol*, por exemplo, provê menos de 3 horas. Ao contrário do *formoterol*, o *salmeterol* tem um início lento de ação (Fig. 6.14). Esses fármacos não são recomendados como monoterapia e são muito eficazes associados com um corticosteroide. O *salmeterol* e o *formoterol* são os fármacos de escolha para tratar a asma noturna em pacientes sintomáticos que usam outra medicação

booksmedicos.org

contra asma. Os β-agonistas de longa ação apresentam aumento do risco de morte associada à asma.

### L. Mirabegron

*Mirabegron* é um $\beta_3$-agonista que relaxa o músculo detrusor e aumenta a capacidade da bexiga. É usado para pacientes com bexiga hiperativa. O *mirabegron* pode aumentar a pressão arterial e não deve ser usado em pacientes com hipertensão não controlada. Ele aumenta os níveis de *digoxina* e inibe a isoenzima CYP2D6, podendo aumentar o efeito de outros medicamentos biotransformados por esta via (p. ex., *metoprolol*).

## V. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA

Agonistas adrenérgicos de ação indireta causam a liberação, inibem a captação ou inibem a degradação da *epinefrina* ou da *norepinefrina* (Fig. 6.8). Eles potencializam os efeitos da *epinefrina* ou da *norepinefrina* endógenas, mas não atuam diretamente nos receptores pós-sinápticos.

### A. Anfetamina

A acentuada ação estimulante central da *anfetamina* com frequência é considerada sua única ação pelos adictos. Contudo, o fármaco pode também aumentar significativamente a pressão arterial por ação $\alpha_1$-agonista nos vasos, bem como por efeitos estimulantes $\beta_1$ no coração. Suas ações são mediadas primariamente pelo aumento da liberação não vesicular de catecolaminas como *dopamina* e *norepinefrina* dos terminais dos nervos. Assim, a *anfetamina* é um fármaco adrenérgico de ação indireta. Suas ações e usos terapêuticos são discutidos como estimulantes do SNC (Cap. 16).

### B. Tiramina

A *tiramina* não é um fármaco clinicamente útil, mas é importante porque é encontrada em alimentos fermentados, como alguns queijos envelhecidos e vinhos. Ela é um coproduto do metabolismo da tirosina. Normalmente, é oxidada pela MAO no TGI, mas, se o paciente está recebendo iMAO, podem acontecer episódios vasopressores graves. Como a *anfetamina*, a *tiramina* entra no terminal nervoso e desloca a *norepinefrina* armazenada. A catecolamina liberada, então, atua nos adrenoceptores.

### C. Cocaína

A *cocaína* é a única entre os anestésicos locais que tem a propriedade de bloquear o transportador de *norepinefrina* dependente de sódio-cloreto ($Na^+/Cl^-$) necessário para a captação celular de norepinefrina pelo neurônio adrenérgico. Em consequência, a *norepinefrina* se acumula na fenda sináptica, resultando em aumento da atividade simpática e potenciação das ações da *epinefrina* e da *norepinefrina*. Por isso, pequenas doses de catecolaminas produzem efeitos muito aumentados em indivíduos que usam *cocaína*. Além disso, a duração de ação da *epinefrina* e da *norepinefrina* fica prolongada. Semelhantemente às *anfetaminas*, a *cocaína* pode aumentar a pressão arterial por ação $\alpha_1$-agonista e efeitos estimulantes β. (Nota: a *cocaína* é um fármaco de abuso discutido no Capítulo 15).

booksmedicos.org

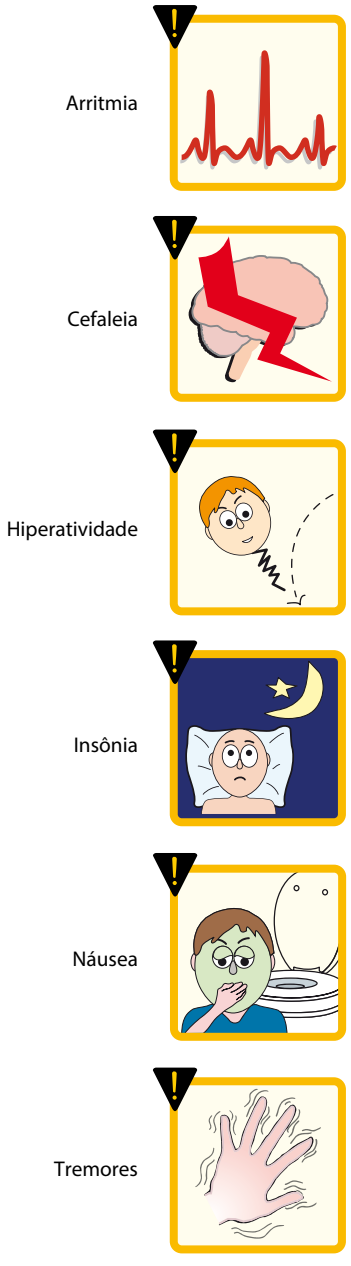



**Figura 6.15**
Alguns efeitos adversos observados com os agonistas adrenérgicos.

## VI. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO MISTA

A *efedrina* e a *pseudoefedrina* são adrenérgicos de ação mista. Elas não só liberam a *norepinefrina* armazenada nos terminais nervosos (Fig. 6.8), como também estimulam diretamente os receptores $\alpha$ e $\beta$. Dessa forma, produzem vários efeitos adrenérgicos que são similares aos da *epinefrina*, embora menos potentes. A *efedrina* e a *pseudoefedrina* não são catecóis e são maus substratos para MAO e COMT. Portanto, esses fármacos têm ação longa. A *efedrina* e a *pseudoefedrina* têm excelente absorção por via oral e penetram no SNC; contudo, a *pseudoefedrina* tem menos efeitos no SNC. A *efedrina* é eliminada praticamente inalterada na urina, e a *pseudoefedrina* sofre biotransformação hepática incompleta antes de sua eliminação na urina. A *efedrina* aumenta a pressão arterial sistólica e diastólica por vasoconstrição e estimulação cardíaca e pode ser usada no tratamento da hipotensão. Ela produz broncodilatação, mas é menos potente e mais lenta do que a *epinefrina* ou o *isoproterenol*. Foi usada anteriormente para prevenir ataques de asma, mas foi substituída por medicações mais eficazes. A *efedrina* produz leve estimulação do SNC. Isso aumenta o estado de alerta, diminui a fadiga e previne o sono. Ela também melhora o desempenho atlético. (Nota: o uso clínico da *efedrina* está em declínio devido à existência de fármacos mais potentes e melhores que causam menos efeitos adversos. Os fitoterápicos contendo *efedrina* foram banidos pelo Food and Drug Administration [FDA] nos EUA, devido a reações cardiovasculares ameaçadoras à vida.) A *pseudoefedrina* é usada primariamente no tratamento da congestão nasal e sinusa; também é usada para produzir *metanfetamina* ilegalmente. Por isso, os produtos que contêm *pseudoefedrina* têm restrições, e a comercialização é mantida sob controle rígido nos EUA. Características importantes dos agonistas adrenérgicos estão resumidas nas Figuras 6.15 a 6.17.

booksmedicos.org

| TECIDO | TIPO DE RECEPTOR | EFEITO | AÇÕES OPOSTAS |
|---|---|---|---|
| Coração | | | |
| • Nó AV e sinusal | $\beta_1$ | ↑ Automaticidade | Receptores colinérgicos |
| • Vias de condução | $\beta_1$ | ↑ Velocidade de condução e automaticidade | Receptores colinérgicos |
| • Miofibrilas | $\beta_1$ | ↑ Contratilidade e automaticidade | |
| Músculo liso vascular | $\beta_2$ | Vasodilatação | Receptores $\alpha$-adrenérgicos |
| Músculo liso dos brônquios | $\beta_2$ | Broncodilatação | Receptores colinérgicos |
| Rins | $\beta_1$ | Liberação de renina | Receptores $\alpha_1$-adrenérgicos |
| Fígado | $\beta_2, \alpha_1$ | ↑ Glicogenólise e gliconeogênese | — |
| Tecido adiposo | $\beta_3$ | Lipólise | Receptores $\alpha_2$-adrenérgicos |
| Músculo esquelético | $\beta_2$ | Contratilidade<br>Captação de potássio; glicogenólise<br>↑ Dilata as artérias que vão ao músculo esquelético<br>Tremores | — |
| Olho, músculo ciliar | $\beta_2$ | Relaxamento | Receptores colinérgicos |
| Trato gastrintestinal | $\beta_2$ | ↓ Motilidade | Receptores colinérgicos |
| Vesícula biliar | $\beta_2$ | Relaxamento | Receptores colinérgicos |
| Bexiga, músculo detrusor | $\beta_2$ | Relaxamento | Receptores colinérgicos |
| Útero | $\beta_2$ | Relaxamento | Ocitocina |

**Figura 6.16**

Resumo dos receptores β-adrenérgicos.
AV, atrioventricular.

booksmedicos.org

| | FÁRMACO | ESPECIFICIDADE DO RECEPTOR | USOS TERAPÊUTICOS |
|---|---|---|---|
| **CATECOLAMINAS**<br>● Rápido início de ação<br>● Curta duração de ação<br>● Não administradas por via oral<br>● Não penetram a barreira hematencefálica | *Epinefrina* | $\alpha_1, \alpha_2$<br>$\beta_1, \beta_2$ | Asma aguda<br>Choque anafilático<br>Na anestesia local para aumentar a duração da ação |
| | Norepinefrina | $\alpha_1, \alpha_2$<br>$\beta_1$ | Tratamento do choque |
| | *Isoproterenol* | $\beta_1, \beta_2$ | Como estimulante cardíaco |
| | *Dopamina* | Dopaminérgico<br>$\alpha_1, \beta_1$ | Tratamento do choque<br>Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva<br>Elevação da pressão arterial |
| | *Dobutamina* | $\beta_1$ | Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva |
| **AMINAS NÃO CATECÓLICAS**<br>Comparadas com as catecolaminas:<br>● Duração de ação mais longa<br>● Todas podem ser administradas por via oral ou inalação | *Oximetazolina* | $\alpha_1$ | Como descongestionante nasal |
| | *Fenilefrina* | $\alpha_1$ | Como descongestionante nasal<br>Elevação da pressão arterial<br>Tratamento da taquicardia supraventricular paroxística |
| | *Clonidina* | $\alpha_2$ | Tratamento da hipertensão |
| | *Salbutamol*<br>*Terbutalina* | $\beta_2$ | Tratamento do broncoespasmo (ação curta) |
| | *Salmeterol*<br>*Formoterol* | $\beta_2$ | Tratamento do broncoespasmo (ação longa) |
| | *Anfetamina* | $\alpha$, $\beta$, SNC | Como estimulante do SNC no tratamento de crianças com síndrome de déficit de atenção, narcolepsia e controle de apetite |
| | *Efedrina*<br>*Pseudoefedrina* | $\alpha$, $\beta$, SNC | Como descongestionante nasal<br>Elevação da pressão arterial |

**Figura 6.17**

Resumo dos usos terapêuticos dos agonistas adrenérgicos.
SNC, sistema nervoso central.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

6.1 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação à neurotransmissão adrenérgica?

A. A epinefrina é o principal neurotransmissor liberado pelos terminais nervosos simpáticos.
B. A norepinefrina é liberada principalmente pela medula suprarrenal.
C. Os antidepressivos tricíclicos e a *cocaína* previnem a captação da norepinefrina pelos terminais nervosos.
D. A MAO converte a dopamina em norepinefrina no terminal nervoso.

Resposta correta = C. Os antidepressivos tricíclicos e a *cocaína* inibem a proteína transportadora e impedem a captação da norepinefrina para o terminal nervoso simpático. A norepinefrina, e não a epinefrina, é o principal neurotransmissor liberado dos terminais nervosos simpáticos. A epinefrina, e não a norepinefrina, é principalmente liberada pela medula suprarrenal. A dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina $\beta$-hidroxilase, não pela MAO.

6.2 As seguintes afirmativas são corretas com relação aos receptores adrenérgicos, EXCETO:

A. Os receptores $\alpha_1$ se localizam principalmente na membrana pós-sináptica dos órgãos efetores.
B. Os receptores $\alpha_2$ se localizam principalmente nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos.
C. Os receptores $\beta_1$ são encontrados principalmente no coração.
D. Os receptores $\beta_2$ são encontrados principalmente no tecido adiposo.

Resposta correta = D. Os receptores $\alpha_1$ se localizam na membrana pós-sináptica dos órgãos efetores, como os vasos sanguíneos. Os receptores $\alpha_2$ se encontram principalmente nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos e, quando ativados, inibem a liberação de norepinefrina. Os receptores $\beta_1$ são encontrados no coração e em outros tecidos e, quando ativados, aumentam a frequência e a contratilidade cardíaca. Os receptores $\beta_2$ são encontrados nos pulmões e em outros tecidos e causam relaxamento dos músculos lisos bronquiais quando ativados. Os receptores $\beta_3$ são encontrados no tecido adiposo e estão envolvidos com a lipólise.

6.3 Um paciente hipertenso recebeu acidentalmente um $\alpha_2$-agonista em vez de um $\alpha_1$-bloqueador. Qual da seguintes alternativas é correta em relação a essa situação?

A. Os $\alpha_2$-agonistas podem aumentar a liberação de norepinefrina dos terminais nervosos simpáticos.
B. Os $\alpha_2$-agonistas podem diminuir a pressão arterial neste paciente.
C. Os $\alpha_2$-agonistas podem aumentar a pressão arterial neste paciente.
D. Os $\alpha_2$-agonistas não afetam a pressão arterial neste paciente.

Resposta correta = B. Os $\alpha_2$-agonistas ativam receptores $\alpha_2$ localizados nos terminais pré-sinápticos dos neurônios simpáticos e causam diminuição da liberação de norepinefrina dos terminais nervosos simpáticos. Isso leva à diminuição da pressão arterial. Por isso, os $\alpha_2$-agonistas, como a *clonidina* e a *metildopa*, são usados como anti-hipertensivos.

6.4 Qual das seguintes afirmações é correta com relação às respostas mediadas pelos receptores adrenérgicos?

A. A estimulação de receptores $\alpha_1$ aumenta a pressão arterial.
B. A estimulação dos receptores $\alpha_1$ reduz a pressão arterial.
C. A estimulação dos receptores $\alpha_2$ pré-sinápticos aumenta a liberação de norepinefrina.
D. A estimulação de receptores $\beta_2$ aumenta a frequência cardíaca (taquicardia).
E. A estimulação dos receptores $\beta_2$ causa broncoconstrição.

Resposta correta = A. A estimulação dos receptores $\alpha_1$, encontrados principalmente nos vasos sanguíneos, causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial. A estimulação dos receptores $\alpha_2$ do terminal simpático pré-sináptico reduz a liberação de norepinefrina. Não há receptores $\beta_2$ no coração; assim, a sua ativação não afeta a frequência cardíaca. A estimulação dos receptores $\beta_2$ encontrados nos tecidos bronquiais causa broncodilatação, e não broncoconstrição.

6.5 Um paciente asmático recebeu um $\beta$-agonista não seletivo para alívio da broncoconstrição. Qual dos seguintes efeitos adversos pode-se observar nesse paciente?

A. Bradicardia.
B. Taquicardia.
C. Hipotensão arterial.
D. Agravamento da broncoconstrição.

Resposta correta = B. Um $\beta$-agonista não seletivo ativa os receptores $\beta_1$, bem como os $\beta_2$. A ativação dos $\beta_1$ causa aumento da frequência cardíaca (taquicardia) e da contratilidade, com subsequente aumento da pressão arterial. Ele alivia a broncoconstrição devido à ativação dos receptores $\beta_2$.

booksmedicos.org

6.6 Qual dos seguintes agonistas adrenérgicos mais provavelmente causa efeitos adversos no SNC quando administrado por via sistêmica?

A. *Epinefrina.*
B. *Norepinefrina.*
C. *Isoproterenol.*
D. *Dopamina.*
E. *Efedrina.*

Resposta correta = E. A efedrina é mais lipofílica comparada com os outros fármacos listados e, por isso, é mais provável que atravesse a barreira hematencefálica quando administrada sistemicamente. Portanto, é mais provável que a efedrina cause efeitos adversos no SNC em comparação com os outros fármacos citados.

6.7 Um menino de 12 anos, alérgico a amendoim, foi trazido ao pronto-socorro após ingerir acidentalmente um lanche contendo amendoins. Ele está em choque anafilático. Qual dos seguintes fármacos será o mais apropriado para esse paciente?

A. *Norepinefrina.*
B. *Fenilefrina.*
C. *Dobutamina.*
D. *Epinefrina.*

Resposta correta = D. A *norepinefrina* tem mais efeitos $\alpha$-agonistas e ativa principalmente receptores $\alpha_1$, $\alpha_2$ e $\beta_1$. A *epinefrina* tem mais efeitos $\beta$-agonistas e ativa principalmente receptores $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta_1$ e $\beta_2$. A *fenilefrina* tem efeitos predominantemente $\alpha$ e ativa principalmente receptores $\alpha_1$. A *dobutamina* ativa principalmente receptores $\beta_1$ e não tem efeitos significativos em $\beta_2$. Assim, a *epinefrina* é o fármaco de escolha no choque anafilático e pode estimular o coração (ativação $\beta_1$) e dilatar os bronquíolos (ativação $\beta_2$).

6.8 Um paciente de 70 anos foi trazido ao pronto-socorro com pressão arterial de 76/60 mmHg, taquicardia e baixo débito cardíaco. Foi diagnosticada insuficiência cardíaca aguda. Qual dos seguintes fármacos será o mais apropriado para melhorar a função cardíaca?

A. *Epinefrina.*
B. *Fenoldopam.*
C. *Dobutamina.*
D. *Isoproterenol.*

Resposta correta = C. Entre as alternativas, o fármaco ideal para aumentar a contratilidade do coração na insuficiência cardíaca aguda é a *dobutamina*, pois é um $\beta_1$-agonista adrenérgico seletivo. O *fenoldopam* é um agonista dopaminérgico usado para tratar a hipertensão grave. Os outros fármacos são agonistas adrenérgicos não seletivos e podem causar efeitos indesejados.

6.9 Qual dos seguintes agonistas adrenérgicos está comumente presente em nebulizadores nasais de venda livre para tratar a congestão nasal?

A. *Clonidina.*
B. *Salbutamol.*
C. *Oximetazolina.*
D. *Dobutamina.*
E. *Norepinefrina.*

Resposta correta = C. Fármacos com atividade $\alpha_1$-agonista seletiva são comumente usados como descongestionantes nasais devido a sua propriedade de causar vasoconstrição nos vasos nasais. A *oximetazolina* é um $\alpha_1$-agonista e é o fármaco preferido como descongestionante nasal entre as opções apresentadas. *Clonidina* é $\alpha_2$-agonista, salbutamol é $\beta_2$-agonista, *dobutamina* é $\beta_1$-agonista, e *norepinefrina* é um agonista adrenérgico não seletivo.

6.10 Um dos seus pacientes é hipertenso e sofre de ataques de asma leves e ocasionais. Para ajudá-lo com a asma, ele adquiriu um fitoterápico. Ele não recebe medicação contra asma atualmente, mas está recebendo um $\beta_1$-bloqueador seletivo contra sua hipertensão. O fitoterápico parece aliviar seus ataques de asma, mas sua pressão arterial aumenta apesar do tratamento com o $\beta$-bloqueador. Qual dos seguintes fármacos provavelmente está presente no fitoterápico que esse paciente está tomando?

A. *Fenilefrina.*
B. *Norepinefrina.*
C. *Dobutamina.*
D. *Efedrina.*
E. *Salmeterol.*

Resposta correta = D. Entre as alternativas, dois fármacos podem aliviar a asma: *efedrina* e *salmeterol*, pois ativam os receptores $\beta_2$ nos bronquíolos e promovem broncodilatação. Contudo, o *salmeterol* é $\beta_2$-agonista seletivo e não deve aumentar a pressão arterial. A *efedrina*, por sua vez, estimula a liberação de norepinefrina e atua como agonista direto em receptores $\alpha$ e $\beta$-adrenérgicos, causando, assim, aumento da pressão arterial. A *fenilefrina* ($\alpha$-agonista não seletivo) não causa broncodilatação. A *norepinefrina* é um agonista adrenérgico não seletivo que não tem efeitos estimulantes nos receptores $\beta_2$. Assim, a *norepinefrina* não é ativa quando administrada por via oral.

booksmedicos.org

# Antagonistas adrenérgicos

# 7

Rajan Radhakrishnan

## I. RESUMO

Os antagonistas adrenérgicos (também denominados bloqueadores adrenérgicos ou simpaticolíticos) ligam-se aos adrenoceptores, mas não iniciam os usuais efeitos intracelulares mediados pelos receptores. Esses fármacos atuam ligando-se reversível ou irreversivelmente aos adrenoceptores, evitando, assim, sua ativação pelas catecolaminas endógenas. Como os agonistas, os antagonistas adrenérgicos são classificados de acordo com suas afinidades relativas para os receptores $\alpha$ ou $\beta$ no sistema nervoso simpático. Numerosos antagonistas adrenérgicos têm papéis importantes na clínica, principalmente para tratar doenças associadas com o sistema cardiovascular. (Nota: antagonistas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos são mais importantes no sistema nervoso central [SNC] e, portanto, são considerados na respectiva seção.) Os antagonistas adrenérgicos discutidos neste capítulo estão resumidos na Figura 7.1.

## II. BLOQUEADORES α-ADRENÉRGICOS

Fármacos que bloqueiam os adrenoceptores $\alpha$ afetam profundamente a pressão arterial. Como o controle simpático normal dos vasos ocorre em grande parte por ações agonistas nos receptores $\alpha$-adrenérgicos, o bloqueio desses receptores reduz o tônus simpático dos vasos sanguíneos, resultando em menor resistência vascular periférica. Isso induz a taquicardia reflexa resultante da redução da pressão arterial. A intensidade da resposta depende do tônus simpático do indivíduo quando o fármaco é administrado. (Nota: os receptores $\beta$, incluindo os adrenoceptores $\beta_1$ cardíacos, não são afetados pelo bloqueio $\alpha$.) Os bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos, como *fenoxibenzamina* e *fentolamina*, têm aplicações clínicas limitadas.

### A. Fenoxibenzamina

A *fenoxibenzamina* não é seletiva e se liga covalentemente aos receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$ (Fig. 7.2). O bloqueio é irreversível e não competitivo, e o único mecanismo que o organismo pode usar para anular o bloqueio é sintetizar novos adrenoceptores, o que exige 1 dia ou mais. Por isso, as ações da

| α-BLOQUEADORES |
|---|
| *Alfuzosina* |
| *Doxazosina* |
| *Fenoxibenzamina* |
| *Fentolamina* |
| *Ioimbina* |
| *Prazosina* |
| *Tansulosina* |
| *Terazosina* |
| **β-BLOQUEADORES** |
| *Acebutolol* |
| *Atenolol* |
| *Betaxolol* |
| *Bisoprolol* |
| *Carteolol* |
| *Carvedilol* |
| *Esmolol* |
| *Labetalol* |
| *Metoprolol* |
| *Nadolol* |
| *Nebivolol* |
| *Penbutolol* |
| *Pindolol* |
| *Propranolol* |
| *Timolol* |
| **AFETA A CAPTAÇÃO OU A LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSOR** |
| *Reserpina* |

**Figura 7.1**
Resumo dos bloqueadores adrenérgicos, bem como o que afeta a captação ou a liberação do neurotransmissor.

booksmedicos.org

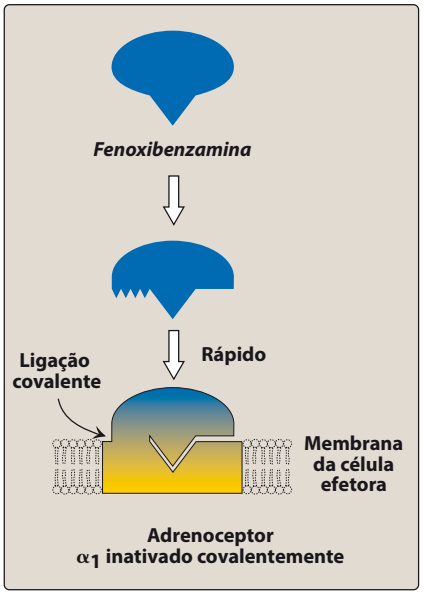



**Figura 7.2**

Inativação covalente do adrenoceptor $\alpha_1$ pela *fenoxibenzamina*.

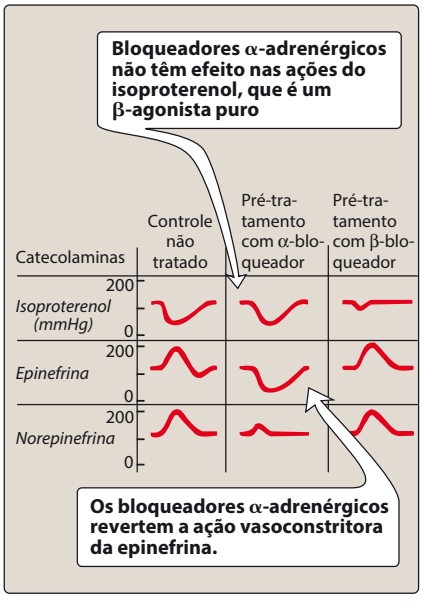



**Figura 7.3**

Resumo dos efeitos dos bloqueadores adrenérgicos nas alterações da pressão arterial produzidas por *isoproterenol*, *epinefrina* e *norepinefrina*.

*fenoxibenzamina* duram cerca de 24 horas. Depois que o fármaco é injetado, há um atraso de poucas horas até o bloqueio se estabelecer.

1. **Ações:**

   a. **Efeitos cardiovasculares:** Bloqueando os receptores $\alpha$, a *fenoxibenzamina* impede a vasoconstrição dos vasos sanguíneos periféricos pelas catecolaminas endógenas. A redução da resistência periférica provoca taquicardia reflexa. Além disso, a capacidade de bloquear receptores $\alpha_2$ inibitórios pré-sinápticos no coração pode contribuir para o aumento do débito cardíaco. (Nota: o bloqueio desses receptores resulta em maior liberação de norepinefrina, que estimula os $\beta_1$-receptores no coração, aumentando o débito cardíaco.) Assim, o fármaco não consegue manter a pressão arterial baixa na hipertensão, e não é mais usado para esse objetivo.

   b. **Reversão da epinefrina:** Todos os bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos revertem as ações $\alpha$-agonistas da *epinefrina*. Por exemplo, a ação vasoconstritora é interrompida, mas a vasodilatação dos outros leitos vasculares causada por estimulação dos adrenoceptores $\beta_2$ não é bloqueada. Por isso, na presença de *fenoxibenzamina*, a pressão arterial sistêmica diminui em resposta à *epinefrina* (Fig. 7.3). (Nota: as ações da *norepinefrina* não são revertidas, mas diminuídas, pois a *norepinefrina* quase não tem ação $\beta$-agonista na musculatura lisa dos vasos.) A *fenoxibenzamina* não tem efeito nas ações do *isoproterenol*, que é um $\beta$-agonista puro (Fig. 7.3).

2. **Usos terapêuticos:** A *fenoxibenzamina* é usada no tratamento do feocromocitoma, um tumor de células derivadas da suprarrenal secretor de catecolamina. Ela pode ser usada antes da remoção cirúrgica do tumor para prevenir crise hipertensiva e é útil no manejo crônico de tumores não operáveis. A *fenoxibenzamina*, algumas vezes, é eficaz no tratamento da doença de Raynaud e na geladura.

3. **Efeitos adversos:** A *fenoxibenzamina* pode causar hipotensão postural, congestão nasal, náuseas e êmese. Ela pode inibir a ejaculação. Também pode causar taquicardia reflexa, mediada pelo reflexo barorreceptor. A *fenoxibenzamina* deve ser usada com cautela em pacientes com doença cerebrovascular ou cardiovascular.

## B. Fentolamina

Em contraste com a *fenoxibenzamina*, a *fentolamina* produz bloqueio competitivo dos receptores $\alpha_1$ e $\alpha_2$ que dura cerca de 4 horas após injeção única. Como a *fenoxibenzamina*, a *fentolamina* provoca hipotensão postural e reversão da *epinefrina*. A estimulação cardíaca reflexa e a taquicardia induzidas por *fentolamina* são mediadas pelo reflexo barorreceptor e pelo bloqueio dos receptores $\alpha_2$ dos nervos simpáticos cardíacos. A *fentolamina* também pode causar arritmias e dor anginosa, sendo contraindicada em pacientes com doença arterial coronariana. Ela é usada no tratamento de curta duração do feocromocitoma. Também é usada localmente para prevenir a necrose dermal após extravasamento de *norepinefrina*. A *fentolamina* é útil no tratamento da crise hipertensiva devido à retirada abrupta de *clonidina* e da ingestão de alimentos contendo *tiramina* em pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

booksmedicos.org

## C. Prazosina, terazosina, doxazosina, tansulosina e alfuzosina

*Prazosina*, *terazosina* e *doxazosina* são bloqueadores competitivos seletivos de receptores $\alpha_1$. Em contraste com a *fenoxibenzamina* e a *fentolamina*, eles são úteis no tratamento da hipertensão. *Tansulosina* e *alfuzosina* são exemplos de outros antagonistas $\alpha_1$-seletivos indicados no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP). A biotransformação leva a produtos inativos que são excretados na urina, exceto os da *doxazosina*, que aparecem nas fezes. Entre esses fármacos, a *doxazosina* é o de ação mais longa.

1. **Mecanismo de ação:** Todos esses fármacos diminuem a resistência vascular periférica e a pressão arterial, causando relaxamento dos músculos lisos arteriais e venosos. Ao contrário da *fenoxibenzamina* e da *fentolamina*, esses fármacos causam alterações mínimas no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo renal e na velocidade de filtração glomerular. A *tansulosina* tem o menor efeito na pressão arterial, pois é menos seletiva para os receptores $\alpha_{1B}$ presentes nos vasos sanguíneos e mais seletiva para os $\alpha_{1A}$-receptores na próstata e na bexiga. O bloqueio dos receptores $\alpha_{1A}$ diminui o tônus na musculatura lisa do colo da bexiga e da próstata e melhora o fluxo da urina.

2. **Usos terapêuticos:** Indivíduos com pressão arterial elevada tratados com um desses fármacos não se tornam tolerantes à sua ação. Contudo, a primeira dose desses fármacos pode produzir hipotensão ortostática exagerada (Fig. 7.4), que pode resultar em síncope (desmaio). Essa ação, denominada efeito "primeira dose", pode ser minimizada reduzindo-se a primeira dose para um terço ou um quarto da dose normal e administrando-a na hora de deitar. Esses fármacos podem causar discreta melhora no perfil lipídico e no metabolismo da glicose em pacientes hipertensos. Como apresentam resultados cardiovasculares inferiores em comparação com outros anti-hipertensivos, os antagonistas $\alpha_1$ não são utilizados em monoterapia no tratamento da hipertensão (ver Cap. 17). Eles são usados como alternativa para a cirurgia em pacientes com HPB sintomática (ver Cap. 32).

3. **Efeitos adversos:** Os $\alpha_1$-bloqueadores, como *prazosina* e *doxazosina*, podem causar tontura, falta de energia, congestão nasal, cefaleia, sonolência e hipotensão ortostática (embora em menor intensidade do que observado com *fenoxibenzamina* e *fentolamina*). Ocorre efeito anti-hipertensivo adicional quando os $\alpha_1$-antagonistas são administrados com vasodilatadores, como os nitratos ou inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE-5) (p. ex., *sildenafila*), necessitando cautelosa titulação da dose e uso da menor dose possível. Bloqueando os receptores $\alpha$ nos ductos ejaculatórios e impedindo a contração da musculatura lisa, os $\alpha_1$-antagonistas podem causar inibição da ejaculação e ejaculação retrógrada. Esses fármacos podem causar síndrome da íris flácida, uma condição na qual a íris ondula em resposta à cirurgia intraoperatória do olho. A Figura 7.5 resume alguns efeitos adversos observados com os $\alpha$-bloqueadores.



**Figura 7.4**
A primeira dose do bloqueador do receptor $\alpha_1$ pode provocar hipotensão ortostática e resultar em síncope (desmaio).

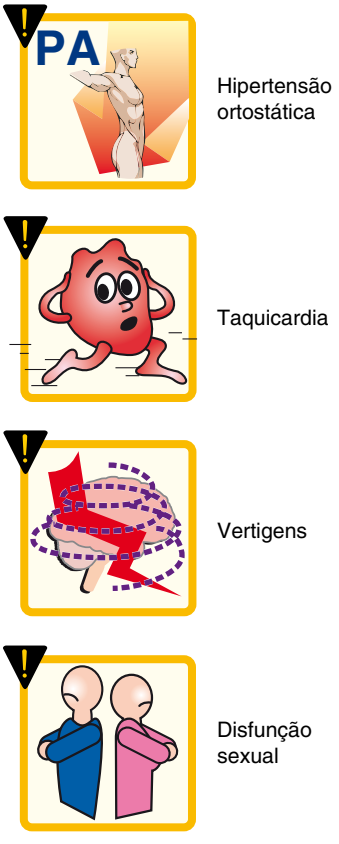



**Figura 7.5**
Alguns efeitos adversos comumente observados com bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos não seletivos.

## D. Ioimbina

A *ioimbina* é um $\alpha_2$-bloqueador competitivo e seletivo. Ela é componente do córtex da planta *Yohimbe* e tem sido usada como estimulante sexual e no tratamento da disfunção erétil. Como não há demonstração de efi-

booksmedicos.org

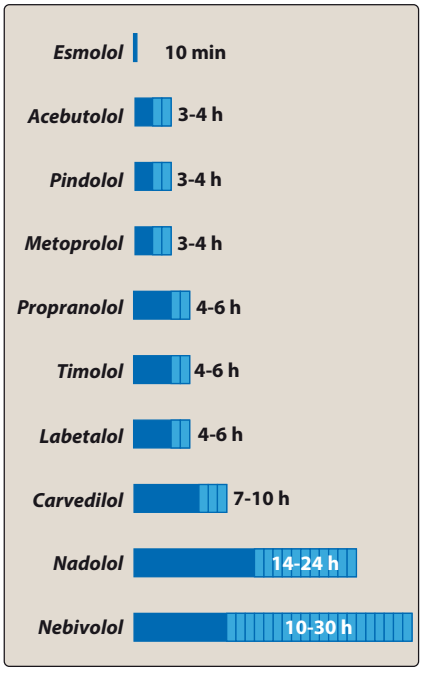



**Figura 7.6**

Meias-vidas de eliminação de alguns β-bloqueadores.

cácia, seu uso no tratamento desses distúrbios não é recomendado. A *ioimbina* atua no SNC aumentando o efluxo simpático para a periferia. Ela é contraindicada em doença cardiovascular, condições psiquiátricas e disfunções renais, pois pode agravar tais condições.

## III. BLOQUEADORES β-ADRENÉRGICOS

Todos os β-bloqueadores disponíveis para a clínica são antagonistas competitivos. Os β-bloqueadores não seletivos atuam em receptores $\beta_1$ e $\beta_2$, ao passo que os β-antagonistas cardiosseletivos bloqueiam principalmente receptores $\beta_1$. (Nota: não há $\beta_2$-antagonistas clinicamente úteis.) Esses fármacos também diferem na atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), nos efeitos no SNC, no bloqueio dos receptores simpáticos, na vasodilatação e na farmacocinética (Fig. 7.7). Embora todos os β-bloqueadores reduzam a pressão arterial, eles não causam hipotensão postural, pois os adrenoceptores α permanecem funcionais. Por isso, o controle simpático normal dos vasos é mantido. Os β-bloqueadores são eficazes no tratamento de hipertensão, angina, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertiroidismo e glaucoma. Também são usados na profilaxia das enxaquecas. (Nota: os nomes de todos os β-bloqueadores terminam em "olol", exceto labetalol e carvedilol.)

### A. Propranolol: um β-antagonista não seletivo

O *propranolol* é o protótipo dos β-antagonistas adrenérgicos e bloqueia os receptores $\beta_1$ e $\beta_2$ com a mesma afinidade. Existem preparações de liberação sustentada para administração uma vez ao dia.

1. **Ações:**

   a. **Sistema cardiovascular:** O *propranolol* diminui o débito cardíaco, tendo efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos (Fig. 7.7). Ele deprime diretamente a atividade dos nodos sinoatrial e atrioventricular. Em geral, a bradicardia limita a sua dosagem. Durante exercício ou estresse, quando o sistema nervoso simpático está ativado, os β-bloqueadores atenuam o esperado aumento da frequência cardíaca. O débito cardíaco, o trabalho e o consumo de oxigênio diminuem pelo bloqueio dos receptores $\beta_1$, e esses efeitos são úteis no tratamento da angina (ver Cap. 21). Os β-bloqueadores são eficazes para atenuar as arritmias cardíacas supraventriculares, mas, em geral, não são eficazes contra as arritmias ventriculares (exceto as induzidas pelo exercício).

   b. **Vasoconstrição periférica:** O bloqueio não seletivo dos receptores β impede a vasodilatação nos músculos esqueléticos mediada pelos receptores $\beta_2$ e aumenta a resistência vascular periférica (Fig. 7.7). A redução do débito cardíaco produzida por todos os β-bloqueadores leva à diminuição da pressão arterial, o que desencadeia vasoconstrição periférica reflexa e se reflete na redução do fluxo de sangue na periferia. Em pacientes hipertensos, a resistência periférica total retorna ao normal ou diminui com o uso prolongado de *propranolol*. Há uma redução gradual das pressões arteriais sistólica e diastólica nos pacientes hipertensos.

   c. **Broncoconstrição:** O bloqueio dos receptores $\beta_2$ nos pulmões dos pacientes suscetíveis causa contração da musculatura lisa

booksmedicos.org

bronquiolar (Fig. 7.7). Isso pode precipitar agravamento em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma. Por isso, os β-bloqueadores, em particular os não seletivos, são contraindicados em pacientes com DPOC ou asma.

d. **Distúrbios no metabolismo da glicose:** O bloqueio β diminui a glicogenólise e a secreção de glucagon. Por isso, se o *propranolol* é dado a um paciente diabético sob tratamento com *insulina*, é essencial monitorar a glicemia cuidadosamente, porque pode ocorrer hipoglicemia acentuada após a injeção de *insulina*. Os β-bloqueadores também atenuam a resposta fisiológica normal à hipoglicemia.

e. **Bloqueio das ações do isoproterenol:** Os β-bloqueadores não seletivos, incluindo o *propranolol*, têm a capacidade de bloquear as ações do *isoproterenol* ($\beta_1$ e $\beta_2$-agonista) no sistema cardiovascular. Assim, na presença de um β-bloqueador, o *isoproterenol* não produz estimulação cardíaca (mediada por $\beta_1$) ou reduções na pressão arterial média e na pressão diastólica (mediada por $\beta_2$; Fig. 7.3). (Nota: na presença do β-bloqueador não seletivo, a *epinefrina* não diminui a pressão diastólica ou estimula o coração, mas sua ação vasoconstritora, mediada por receptores α, permanece ativa. As ações da *norepinefrina* no sistema cardiovascular são mediadas primariamente pelos receptores α e, portanto, não são afetadas.)

2. **Usos terapêuticos:**

a. **Hipertensão:** O *propranolol* não diminui a pressão arterial em pessoas com pressão sanguínea normal. Ele diminui a pressão arterial na hipertensão por diversos mecanismos. O mecanismo primário é a redução do débito cardíaco, mas a inibição da liberação de renina pelos rins, a diminuição na resistência periférica total no uso prolongado e a redução do efluxo simpático do SNC também contribuem para o seu efeito anti-hipertensivo (ver Cap. 17).

b. **Angina de peito:** O *propranolol* diminui o oxigênio exigido pelo coração e, por isso, é eficaz na redução da dor torácica de esforço, que é comum na angina. Assim, ele é útil no tratamento crônico da angina estável.

c. **Infarto do miocárdio:** O *propranolol* e outros β-bloqueadores têm efeito protetor no miocárdio. Assim, o paciente que teve um infarto pode ser protegido contra um segundo ataque com o uso profilático dos β-bloqueadores. Além disso, a administração de um β-bloqueador imediatamente depois do infarto reduz seu tamanho e acelera a recuperação. O mecanismo para esses efeitos pode ser o bloqueio das ações de catecolaminas circulantes, que aumentariam a demanda de oxigênio em um músculo cardíaco já bastante isquêmico. O *propranolol* também reduz a incidência de morte súbita por arritmia após o infarto.

d. **Enxaqueca:** O *propranolol* é eficaz em reduzir os episódios de enxaqueca quando usado profilaticamente (ver Cap. 36). É um dos β-bloqueadores mais úteis para essa indicação devido a sua natureza lipofílica, que lhe dá acesso ao SNC. (Nota: para o manejo agudo da enxaqueca, são usados agonistas da serotonina, como a *sumatriptana* e outros fármacos.)

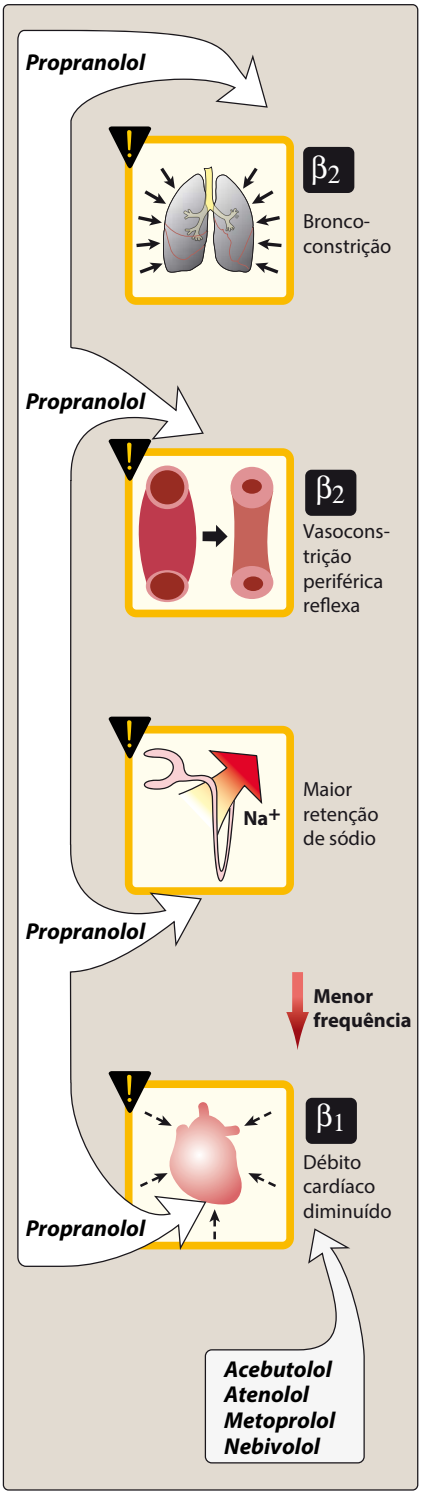



**Figura 7.7**

Ações do *propranolol* e de outros β-bloqueadores.

booksmedicos.org

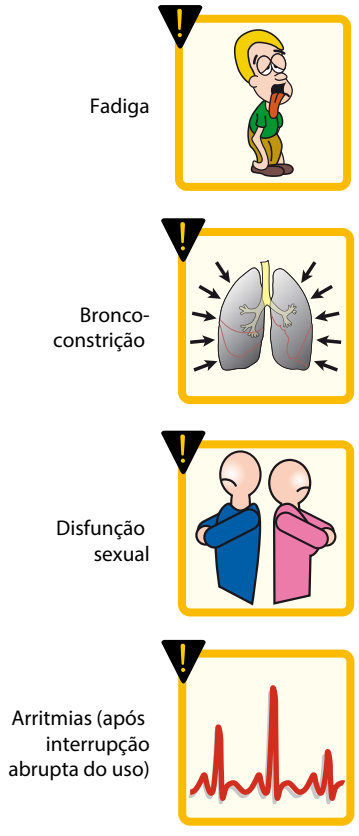



**Figura 7.8**

Efeitos adversos comumente observados em indivíduos tratados com *propranolol*.

**e. Hipertiroidismo:** O *propranolol* e outros β-bloqueadores são eficazes em diminuir a ampla estimulação simpática que ocorre no hipertiroidismo. No hipertiroidismo agudo (tempestade tireóidea), os β-bloqueadores podem salvar a vida e proteger contra arritmias cardíacas graves.

**3. Farmacocinética:** Após administração oral, o *propranolol* é quase totalmente absorvido. Está sujeito ao efeito de primeira passagem, e apenas cerca de 25% da dose administrada alcança a circulação. O volume de distribuição do *propranolol* é muito amplo (4 L/kg), e facilmente atravessa a barreira hematencefálica devido a sua lipossolubilidade alta. O *propranolol* é extensamente biotransformado, e a maioria dos metabólitos é excretada na urina.

**4. Efeitos adversos:**

**a. Broncoconstrição:** O *propranolol* pode causar broncoconstrição significativa devido ao bloqueio dos receptores $\beta_2$ (Fig. 7.8). Mortes por asfixia foram registradas em asmáticos que inadvertidamente receberam o fármaco. Por isso, o *propranolol* é contraindicado em pacientes com DPOC ou asma.

**b. Arritmias:** O tratamento com β-bloqueadores nunca deve ser interrompido abruptamente, devido ao risco de precipitar arritmias cardíacas, que podem ser graves. Os β-bloqueadores devem ser retirados gradualmente ao longo de algumas semanas. O tratamento de longa duração com o β-antagonista leva à supersensibilização do receptor β. Ao suspender o tratamento, esse número aumentado de receptores pode agravar a angina e/ou a hipertensão.

**c. Comprometimento sexual:** Como a função sexual masculina ocorre pela ativação α-adrenérgica, os β-bloqueadores não afetam a ejaculação normal nem a função do esfíncter vesical interno. Por outro lado, alguns homens reclamam de comprometimento da atividade sexual. As razões não estão claras, e o efeito pode ser independente do bloqueio do receptor β.

**d. Distúrbios no metabolismo:** O bloqueio β diminui a glicogenólise e a secreção de glucagon. Pode ocorrer hipoglicemia de jejum. Além disso, os β-bloqueadores podem prevenir os efeitos contrarreguladores das catecolaminas durante a hipoglicemia. Assim, a percepção de sintomas de hipoglicemia, como tremores, taquicardia e nervosismo, são embotados pelos β-bloqueadores. A principal função dos receptores β é mobilizar moléculas energéticas, como os aminoácidos. (Nota: as lipases nas células adiposas são ativadas principalmente pela estimulação de receptores $\beta_2$ e $\beta_3$, levando ao metabolismo de triglicerídeos em ácidos graxos livres.) Os pacientes que recebem β-bloqueadores não seletivos têm maior quantidade de lipoproteína de baixa densidade (LDL, "mau" colesterol), aumento de triglicerídeos e redução de lipoproteína de alta densidade (HDL, "bom" colesterol). Esses efeitos no perfil lipídico do soro podem ser menos pronunciados com o uso de $\beta_1$-antagonistas seletivos, como o *metoprolol*.

**e. Efeitos no SNC:** O *propranolol* tem numerosos efeitos mediados pelo SNC, incluindo depressão, tonturas, letargia, fadiga, fraqueza, distúrbios visuais, alucinações, perda de memória de

booksmedicos.org

curta duração, fragilidade emocional, sonhos intensos (incluindo pesadelos) e depressão. Menos efeitos no SNC são vistos com β-bloqueadores mais hidrofílicos (p. ex., *atenolol*), pois não atravessam tão facilmente a barreira hematencefálica.

f. **Interações:** Os fármacos que interferem ou inibem a biotransformação do *propranolol*, como *cimetidina*, *fluoxetina*, *paroxetina* e *ritonavir,* podem potencializar seus efeitos anti-hipertensivos. Aqueles que, ao contrário, estimulam ou induzem a sua biotransformação, como barbitúricos, *fenitoína* e *rifampicina*, podem reduzir seus efeitos.

## B. Nadolol e timolol: β-antagonistas não seletivos

O *nadolol* e o *timolol* também bloqueiam os adrenoceptores $\beta_1$ e $\beta_2$ e são mais potentes do que o *propranolol*. O *nadolol* tem uma duração de ação muito longa (Fig. 7.6). O *timolol* reduz a produção de humor aquoso. Ele é usado topicamente no tratamento do glaucoma de ângulo aberto crônico e, às vezes, no tratamento sistêmico de hipertensão.

1. **Tratamento do glaucoma:** Os β-bloqueadores, como os de uso tópico *timolol*, *betaxolol* e *carteolol*, são eficazes para diminuir a pressão intraglobular no glaucoma. Isso ocorre por diminuição da secreção do humor aquoso pelo corpo ciliar. Diferentemente dos colinérgicos, esses fármacos não afetam a capacidade focal do olho para a visão próxima nem alteram o tamanho da pupila. Quando são administrados intraocularmente, o início do efeito ocorre após 30 minutos e dura por 12 a 24 horas. Os β-bloqueadores são usados no tratamento do glaucoma crônico. No glaucoma agudo, a *pilocarpina* continua o fármaco de escolha para a redução da pressão intraocular de emergência. Outros fármacos usados no tratamento do glaucoma estão resumidos na Figura 7.9.

| CLASSE DO FÁRMACO | FÁRMACO | MECANISMO DE AÇÃO | EFEITOS ADVERSOS |
|---|---|---|---|
| **β-antagonistas adrenérgicos (tópicos)** | ***Betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol*** | **Diminuem a produção de humor aquoso** | **Irritação ocular, contraindicado em pacientes com asma, doenças obstrutivas das vias aéreas, bradicardia e insuficiência cardíaca congestiva** |
| **Agonistas α-adrenérgicos (tópicos)** | ***Apraclonidina, brimonidina*** | **Diminuem a produção de humor aquoso e aumentam sua drenagem** | **Vermelhidão e irritação ocular, reações alérgicas, mal estar e cefaleia** |
| **Agonistas colinérgicos (tópicos)** | ***Pilocarpina, carbacol*** | **Aumentam a drenagem do humor aquoso** | **Dor ocular ou na sobrancelha, aumento da miopia e redução da visão** |
| **Análogos tipo prostaglandinas (tópico)** | ***Latanoprosta, travoprosta, bimatoprosta*** | **Aumentam a drenagem do humor aquoso** | **Vermelhidão e irritação ocular, aumento da pigmentação da íris e crescimento excessivo dos pelos dos cílios** |
| **Inibidores da anidrase carbônica (tópico e sistêmico)** | ***Dorzolamida e brinzolamida* (tópica), *acetazolamida* e *metazolamida* (oral)** | **Diminuem a produção de humor aquoso** | **Miopia temporária, nausea, diarreia, perda do apetite e gosto e cálculos renais (fármacos orais)** |

**Figura 7.9**

Classes dos fármacos usados no tratamento do glaucoma.

booksmedicos.org

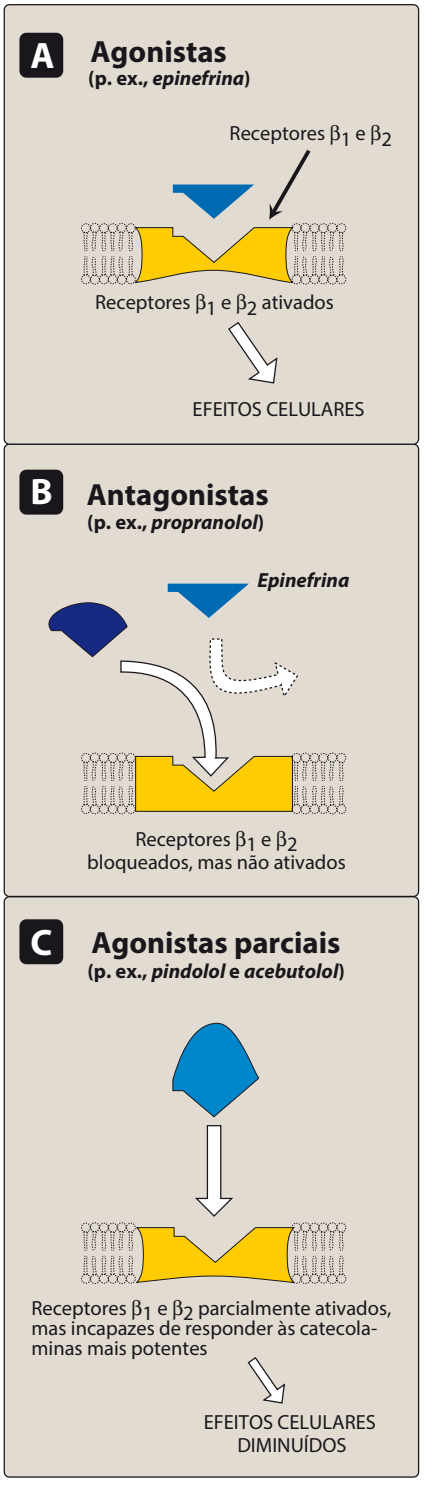



**Figura 7.10**

Comparação de agonistas, antagonistas e agonistas parciais dos adrenoceptores β.

## C. Acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol e nebivolol: $\beta_1$-antagonistas seletivos

Fármacos que bloqueiam preferencialmente os receptores $\beta_1$ minimizam a indesejada broncoconstrição (efeito $\beta_2$) observada com o uso do *propranolol* em pacientes asmáticos. Os β-bloqueadores cardiosseletivos, como *acebutolol*, *atenolol* e *metoprolol*, antagonizam os receptores $\beta_1$ em doses de 50 a 100 vezes menores do que as necessárias para bloquear os receptores $\beta_2$. Essa cardiosseletividade é mais pronunciada nas doses baixas e se perde nas doses elevadas. (Nota: como a seletividade $\beta_1$ desses fármacos se perde com doses altas, eles podem antagonizar os receptores $\beta_2$.)

1. **Ações:** Esses fármacos reduzem a pressão arterial na hipertensão e aumentam a tolerância ao exercício na angina (Fig. 7.7). O *esmolol* tem meia-vida muito curta (Fig. 7.6) devido à biotransformação de uma ligação éster. Está disponível apenas para via intravenosa (IV) e é usado para controlar a pressão arterial ou o ritmo cardíaco durante procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos. Em contraste com o *propranolol*, os β-bloqueadores cardioespecíficos têm menos efeitos na função pulmonar, na resistência periférica e no metabolismo de carboidratos. Apesar disso, os pacientes com asma tratados com esses fármacos devem ser monitorados cuidadosamente, para garantir que a atividade respiratória não seja comprometida. Em adição à sua ação β-bloqueadora cardiosseletiva, o *nebivolol* libera óxido nítrico das células endoteliais e causa vasodilatação.

2. **Usos terapêuticos:** Os β-bloqueadores cardiosseletivos são úteis em pacientes hipertensos com função respiratória comprometida. Esses fármacos são também o tratamento de primeira opção contra a angina crônica estável. *Bisoprolol* e a formulação de liberação prolongada do *metoprolol* são indicados no manejo da insuficiência cardíaca crônica. Como esses fármacos têm menos efeito nos receptores $\beta_2$ vasculares periféricos, o frio nas extremidades (fenômeno de Raynaud), um efeito adverso comum dos β-bloqueadores, é menos frequente.

## D. Acebutolol e pindolol: antagonistas com atividade agonista parcial

1. **Ações:**

   a. **Sistema cardiovascular:** *Acebutolol* ($\beta_1$-antagonista seletivo) e *pindolol* (β-bloqueador não seletivo) não são antagonistas puros. Esses fármacos também têm a capacidade de estimular fracamente os receptores $\beta_1$ e $\beta_2$ (Fig. 7.10) por terem leve atividade simpaticomimética intrínseca (ASI). Esses agonistas parciais estimulam o receptor β ao qual se ligam, mas inibem a estimulação pelas catecolaminas endógenas mais potentes, *epinefrina* e *norepinefrina*. O resultado dessas ações opostas é um efeito bem diminuído na frequência e no débito cardíaco se comparado ao efeito de β-bloqueadores sem ASI.

   b. **Diminuição dos efeitos metabólicos:** Os β-bloqueadores com ASI minimizam os distúrbios no metabolismo de carboidratos e lipídeos observados com outros β-bloqueadores. Por exemplo, esses fármacos não diminuem os níveis de HDL no plasma.

booksmedicos.org

2. **Uso terapêutico na hipertensão:** Os β-bloqueadores com ASI são eficazes em pacientes hipertensos com bradicardia moderada, pois uma redução adicional da frequência cardíaca com esses fármacos é menos pronunciada. (Nota: os β-bloqueadores com ASI não são usados na angina estável ou nas arritmias, devido ao efeito agonista parcial.) A Figura 7.11 resume as indicações para os β-bloqueadores.

### E. Labetalol e carvedilol: antagonistas de adrenoceptores α e β

1. **Ações:** O *labetalol* e o *carvedilol* são β-bloqueadores com ações $\alpha_1$-bloqueadoras concomitantes que produzem vasodilatação periférica, reduzindo a pressão arterial. Eles contrastam com outros β-bloqueadores que produzem vasoconstrição periférica inicial e, por isso, são úteis no tratamento de pacientes hipertensos para os quais o aumento da resistência vascular periférica é indesejável. O *carvedilol* também diminui a peroxidação lipídica e o engrossamento da parede vascular, efeitos benéficos na insuficiência cardíaca.

2. **Usos terapêuticos na hipertensão e na insuficiência cardíaca:** O labetalol é usado como alternativa à *metildopa* no tratamento da hipertensão induzida pela gestação. O *labetalol* por via IV também é usado no tratamento de emergências hipertensivas, porque reduz a pressão arterial rapidamente (ver Cap. 17). Os β-bloqueadores não devem ser usados em pacientes com exacerbação aguda da insuficiência cardíaca, pois podem piorar a condição. Entretanto, *carvedilol*, bem como *metoprolol* e *bisoprolol*, é benéfico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável. Esses fármacos atuam bloqueando os efeitos da estimulação simpaticomimética no coração, o que, com o tempo, piora a insuficiência cardíaca (ver Cap. 19).

3. **Efeitos adversos:** Hipotensão ortostática e tonturas são associadas com o bloqueio $\alpha_1$. A Figura 7.12 resume as especificidades do receptor e os usos dos β-antagonistas adrenérgicos.

## IV. FÁRMACOS QUE AFETAM A LIBERAÇÃO OU A CAPTAÇÃO DO NEUROTRANSMISSOR

Alguns fármacos atuam no neurônio adrenérgico, interferindo na liberação do neurotransmissor das vesículas de armazenamento ou alterando a captação do neurotransmissor para dentro do neurônio adrenérgico. Contudo, devido ao advento de fármacos novos e mais potentes, com menos efeitos adversos, esses fármacos raramente são usados em terapêutica. A *reserpina* é um dos remanescentes desta categoria.

A *reserpina* é um alcaloide vegetal que bloqueia o transporte dependente de $Mg^{2+}$/trifosfato de adenosina de aminas biogênicas (norepinefrina, dopamina e serotonina) do citoplasma para as vesículas de armazenamento no terminal nervoso adrenérgico de todos os tecidos corporais. No final do período de bloqueio do transporte, isso causa a depleção das aminas biogênicas. Em geral, a função simpática é bloqueada devido à baixa liberação de *norepinefrina*. A *reserpina* tem início de ação lento, duração de ação longa e efeitos que persistem por vários dias depois que o seu uso é interrompido. Foi usada no tratamento da hipertensão, mas foi amplamente substituída pelos novos fármacos com perfil de efeitos adversos mais favorável e menos interações com outros fármacos.

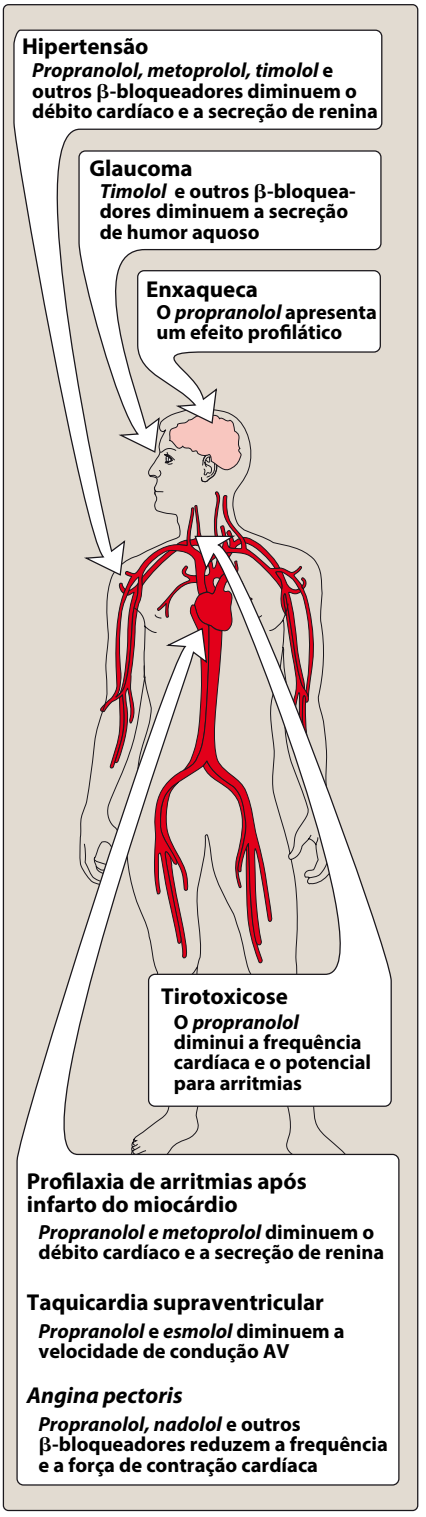



**Figura 7.11**

Algumas aplicações clínicas dos β-bloqueadores.
AV, atrioventricular.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | ESPECIFICIDADE DE RECEPTOR | USOS TERAPÊUTICOS |
|---|---|---|
| *Propranolol* | $\beta_1$, $\beta_2$ | Hipertensão<br>Enxaqueca<br>Hipertireoidismo<br>Angina pectoris<br>Infarto do miocárdio |
| *Nadolol*<br>*Pindolol*[1] | $\beta_1$, $\beta_2$ | Hipertensão |
| *Timolol* | $\beta_1$, $\beta_2$ | Hipertensão, glaucoma |
| *Atenolol*<br>*Bisoprolol*[2]<br>*Esmolol*<br>*Metoprolol*[2] | $\beta_1$ | Hipertensão<br>Angina<br>Infarto do miocárdio |
| *Acebutolol*[1] | $\beta_1$ | Hipertensão |
| *Nebivolol* | $\beta_1$, NO ↑ | Hipertensão |
| *Carvedilol*[2]<br>*Labetalol* | $\alpha_1$, $\beta_1$, $\beta_2$ | Hipertensão |

**Figura 7.12**

Resumo dos β-antagonistas adrenérgicos. [1]*Acebutolol* e *pindolol* também são agonistas parciais. [2]*Bisoprolol*, *metoprolol* e *carvedilol* também são usados no tratamento da insuficiência cardíaca.
NO, oxido nítrico.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

7.1 Uma paciente de 60 anos iniciou recentemente nova medicação anti-hipertensiva. Sua pressão arterial parece sob controle, mas ela se queixa de cansaço, sonolência e desmaios quando levanta da cama (hipotensão ortostática). Qual dos seguintes fármacos provavelmente ela está usando?

A. *Metoprolol.*
B. *Propranolol.*
C. *Prazosina.*
D. *Clonidina.*

Resposta correta = C. Os α-bloqueadores (*prazosina*) são mais propensos a causar hipotensão ortostática em comparação com os β-bloqueadores (*metoprolol*, *propranolol*) e $\alpha_2$-agonistas (*clonidina*).

7.2 Um paciente de 30 anos foi trazido ao pronto-socorro com dosagem excessiva (overdose) de *anfetamina*. Ele se apresenta com hipertensão e arritmia. Qual das seguintes afirmativas é correta em relação a este paciente?

A. A *anfetamina* pode ativar todos os tipos de receptores adrenérgicos.
B. Os β-bloqueadores são o "antídoto" ideal para a intoxicação com *anfetamina*.
C. Os α-bloqueadores podem normalizar a pressão arterial neste paciente.
D. Miose pode ser um sintoma possível para a intoxicação com *anfetamina*.

Resposta correta = A. A *anfetamina* é um agonista adrenérgico indireto que aumenta principalmente a liberação de norepinefrina nos neurônios simpáticos periféricos. Por isso, ele ativa todos os tipos de receptores adrenérgicos (isto é, receptores α e β) e causa um aumento da pressão arterial. Como os receptores α e β são ativados pela *anfetamina*, os α ou β-bloqueadores não podem isoladamente aliviar os sintomas da intoxicação por *anfetamina*. Como a esta causa ativação simpática, ela causa midríase, e não miose.

booksmedicos.org

7.3 Um novo anti-hipertensivo foi testado para hipertensão em modelos animais. Quando administrado isoladamente, o fármaco reduziu a pressão arterial no animal. Norepinefrina administrada na presença deste fármaco não provocou alteração significativa na pressão arterial ou na frequência cardíaca do animal. A qual dos seguintes fármacos o novo fármaco é similar em termos de mecanismo de ação farmacológica?

A. *Prazosina.*
B. *Clonidina.*
C. *Propranolol.*
D. *Metoprolol.*
E. *Carvedilol.*

Resposta correta = E. A *norepinefrina* ativa os receptores $\alpha_1$ e $\beta_1$ e causa aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial. Um fármaco que previne o aumento da pressão arterial causado pela *norepinefrina* deve ser similar ao *carvedilol* para antagonizar ambos os receptores, $\alpha_1$ e $\beta_1$. *Prazosina* é $\alpha_1$-antagonista, *clonidina* é $\alpha_2$-agonista, e *propranolol* e *metoprolol* são $\beta$-antagonistas. Esses fármacos não previnem completamente os efeitos cardiovasculares da *norepinefrina.*

7.4 Um $\beta$-bloqueador foi prescrito contra a hipertensão em uma mulher asmática. Após uma semana de tratamento, os ataques de asma se tornaram piores, e foi dito a ela que interrompesse o $\beta$-bloqueador. Qual dos seguintes $\beta$-bloqueadores é menos provável de piorar a asma e deve ser indicado como alternativa para esta paciente?

A. *Propranolol.*
B. *Metoprolol.*
C. *Labetalol.*
D. *Carvedilol.*

Resposta correta = B. O paciente provavelmente recebeu um $\beta$-bloqueador não seletivo (que antagoniza os receptores $\beta_1$ e $\beta_2$), o que agrava sua asma devido ao $\beta_2$-antagonismo. A alternativa é prescrever um $\beta$-bloqueador cardiosseletivo (que antagonize apenas $\beta_1$) e que não antagoniza os receptores $\beta_2$ nos bronquíolos. *Metoprolol* é $\beta$-bloqueador cardiosseletivo. *Propranolol*, *labetalol* e *carvedilol* são $\beta$-bloqueadores não seletivos e podem piorar a asma.

7.5 Um homem de 70 anos precisa de tratamento com um $\alpha$-bloqueador contra incontinência por transbordamento devido a sua próstata aumentada. Qual dos seguintes fármacos poderia ser sugerido a este paciente, de modo que não afete significativamente a sua pressão arterial?

A. *Prazosina.*
B. *Doxazosina.*
C. *Fentolamina.*
D. *Tansulosina.*
E. *Terazosina.*

Resposta correta = D. A *tansulosina* é um $\alpha_1$-antagonista mais seletivo ao subtipo receptor $\alpha_{1A}$, presente na próstata, e menos seletivo ao subtipo $\alpha_{1B}$, presente nos vasos sanguíneos. Por isso, a *tansulosina* não afeta significativamente a pressão arterial. *Prazosina*, *doxazosina*, *terazosina* e *fentolamina* antagonizam ambos esses receptores e causam significativa hipotensão como efeito adverso.

7.6 Um homem de 50 anos foi trazido ao pronto-socorro após ser picado por uma vespa. O paciente foi encontrado em choque anafilático, e a equipe médica tentou reverter a broncoconstrição e a hipotensão usando *epinefrina*. Contudo, o paciente não respondeu completamente ao tratamento. A esposa mencionou que ele está sendo tratado contra hipertensão com medicamento cujo nome não recorda. Qual das seguintes medicações ele mais provavelmente está tomando e que evitou os efeitos da *epinefrina*?

A. *Doxazosina.*
B. *Propranolol.*
C. *Metoprolol.*
D. *Acebutolol.*

Resposta correta = B. Na anafilaxia, a *epinefrina* reverte a hipotensão, ativando receptores $\beta_1$, e alivia a broncoconstrição, ativando receptores $\beta_2$. Como a *epinefrina* não foi eficaz em reverter a hipotensão nem a broncoconstrição neste paciente, pode-se assumir que ele está sob ação de um $\beta$-bloqueador não seletivo (*propranolol*). *Doxazosina* ($\alpha_1$-bloqueador), *metoprolol* ou *acebutolol* (ambos bloqueadores $\beta_1$-seletivos) não teriam prevenido completamente os efeitos da *epinefrina.*

7.7 Qual das seguintes afirmativas é correta em relação aos bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos?

A. São usados no tratamento da hipotensão no choque anafilático.
B. São usados no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP).
C. Podem causar bradicardia.
D. São usados no tratamento da asma.
E. Reduzem a frequência das micções.

Resposta correta = B. Os bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos são usados no tratamento da HPB devido aos seus efeitos relaxantes na musculatura lisa da próstata. Sendo fármacos anti-hipertensivos, eles não são úteis contra a hipotensão na anafilaxia. Os bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos geralmente causam taquicardia reflexa (não bradicardia) devido à queda significativa da pressão arterial que provocam. Os bloqueadores $\alpha$-adrenérgicos não têm efeito significativo nos tecidos bronquiais e não são úteis no tratamento da asma. Eles aumentam (não diminuem) a frequência das micções relaxando o esfíncter interno da bexiga, que é controlado por receptores $\alpha_1$.

booksmedicos.org

7.8 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos β-bloqueadores?

A. O tratamento com β-bloqueadores não deve ser interrompido abruptamente.
B. O *propranolol* é um β-bloqueador cardiosseletivo.
C. Os β-bloqueadores podem causar hipotensão ortostática.
D. Os β-bloqueadores cardiosseletivos pioram a asma.
E. Os β-bloqueadores diminuem a resistência periférica devido ao relaxamento dos vasos.

Resposta correta = A. Se o tratamento com β-bloqueador é interrompido abruptamente, pode ocorrer angina e hipertensão de rebote. Isso pode ser devido à sensibilização (*up-regulation*) dos receptores β no organismo. Os β-bloqueadores não causam relaxamento direto dos vasos. Por isso, eles não diminuem a resistência periférica e são menos propensos a causar hipotensão ortostática. O *propranolol* é um β-bloqueador não seletivo (não cardiosseletivo). Os β-bloqueadores cardiosseletivos antagonizam somente os receptores $\beta_1$ e não pioram a asma, pois não antagonizam os receptores $\beta_2$.

7.9 Qual dos seguintes fármacos é comumente aplicado topicamente no tratamento do glaucoma?

A. *Atropina.*
B. *Timolol.*
C. *Tropicamida.*
D. *Escopolamina.*

Resposta correta = B. Os β-bloqueadores diminuem a formação de humor aquoso e por isso reduzem a pressão intraocular, aliviando o glaucoma. O *timolol* é um β-bloqueador não seletivo usado comumente por via tópica no tratamento do glaucoma. *Atropina*, *tropicamida* e *escopolamina* são anticolinérgicos que podem agravar o glaucoma.

7.10 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação ao *carvedilol*?

A. É um β-bloqueador cardiosseletivo.
B. É seguro para uso em pacientes asmáticos.
C. Tem atividade $\alpha_1$-bloqueadora.
D. É contraindicado no tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável.

Resposta correta = C. *Carvedilol* é um β-bloqueador não seletivo com atividade $\alpha_1$-bloqueadora. Como ele também bloqueia receptores $\beta_2$ nos pulmões, pode exacerbar a asma. O *carvedilol* não é usado em pacientes com agravamento agudo de insuficiência cardíaca, mas é usado no tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável.

booksmedicos.org

UNIDADE III

Fármacos que afetam o sistema nervoso central

# Doenças degenerativas

8

Jose A. Rey

## I. RESUMO

A maioria dos fármacos que afetam o sistema nervoso central (SNC) atua alterando alguma etapa do processo de neurotransmissão. Os fármacos que afetam o SNC podem atuar na pré-sinapse influenciando a produção, o armazenamento, a liberação ou o término da ação dos neurotransmissores. Outros fármacos podem ativar ou bloquear os receptores pós-sinápticos. Este capítulo apresenta uma visão geral do SNC, com foco nos neurotransmissores que estão envolvidos nas ações dos fármacos clinicamente úteis. Estes conceitos são importantes para entender a etiologia e as estratégias de tratamento dos distúrbios neurodegenerativos que respondem ao tratamento farmacológico: doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla (EM) e esclerose lateral amiotrófica (ELA) (Fig. 8.1).

## II. A NEUROTRANSMISSÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Em vários aspectos, o funcionamento básico dos neurônios no SNC é similar ao do sistema nervoso autônomo (SNA), descrito no Capítulo 3. Por exemplo, a transmissão da informação no SNC e na periferia envolve a liberação de neurotransmissores que se difundem através do espaço sináptico e se ligam a receptores específicos no neurônio pós-sináptico. Em ambos os sistemas, o reconhecimento do neurotransmissor pelo receptor de membrana do neurônio pós-sináptico inicia alterações intracelulares. Contudo, várias diferenças existem entre os neurônios no SNA periférico e os neurônios no SNC. Os circuitos do SNC são muito mais complexos do que os do SNA, e o número de sinapses no SNC é muito maior. O SNC, ao contrário do SNA, contém uma rede poderosa de neurônios inibitórios que estão ativos constantemente na modulação da velocidade de transmissão neuronal. Além disso, o SNC se comunica por meio de neurotransmissores múltiplos, e o SNA usa dois neurotransmissores primários somente (acetilcolina [ACh] e norepinefrina).

| ANTIPARKINSONIANOS |
|---|
| *Amantadina* |
| *Apomorfina* |
| *Benztropina* |
| *Biperideno* |
| *Bromocriptina* |
| *Carbidopa* |
| *Entacapona* |
| *Levodopa (+ carbidopa)* |
| *Pramipexol* |
| *Prociclidina* |
| *Rasagilina* |
| *Ropinirol* |
| *Rotigotina* |
| *Selegilina (deprenila)* |
| *Tolcapona* |
| *Triexifenedil* |
| **CONTRA ALZHEIMER** |
| *Donepezila* |
| *Galantamina* |
| *Memantina* |
| *Rivastigmina* |

**Figura 8.1**

Resumo de fármacos usados no tratamento das doenças de Parkinson, de Alzheimer, EM e ELA. *(Continua)*

booksmedicos.org

| ANTIESCLEROSE MÚLTIPLA |
|---|
| *Azatioprina* |
| *Ciclofosfamida* |
| *Dalfampridina* |
| *Dexametasona* |
| *Dimetilfumarato* |
| *Fingolimode* |
| *Glatiramer* |
| *β-Interferona 1a* |
| *β-Interferona 1b* |
| *Mitoxantrona* |
| *Natalizumabe* |
| *Prednisona* |
| *Teriflunomida* |
| **ANTI ELA** |
| *Riluzol* |

**Figura 8.1** *(Continuação)*

Resumo de fármacos usados no tratamento das doenças de Parkinson, de Alzheimer, esclerose múltipla (EM) e esclerose lateral amiotrófica (ELA).

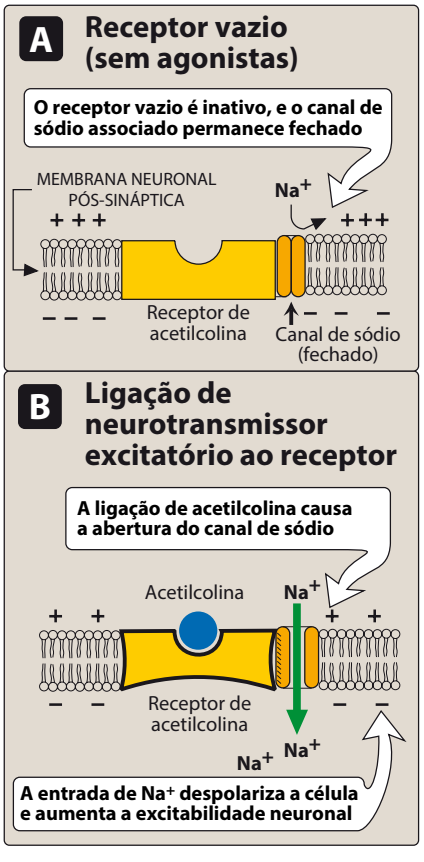



**Figura 8.2**

A ligação do neurotransmissor excitatório.

ACh, causa despolarização do neurônio.

## III. POTENCIAIS SINÁPTICOS

No SNC, os receptores da maioria das sinapses estão acoplados a canais iônicos. A fixação do neurotransmissor ao receptor de membrana pós-sináptico resulta na abertura rápida e transitória de canais iônicos. A abertura permite que íons específicos, dentro ou fora da célula, fluam conforme o gradiente de concentração. A alteração resultante na composição iônica através da membrana do neurônio altera o potencial pós-sináptico, produzindo despolarização ou hiperpolarização da membrana pós-sináptica, dependendo do íon específico que se move e da direção do seu movimento.

### A. Vias excitatórias

Os neurotransmissores podem ser classificados em excitatórios ou inibitórios, dependendo da natureza da ação que provocam. A estimulação de um neurônio excitatório causa movimento de íons que resulta em despolarização da membrana pós-sináptica. Esses potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) são gerados pelos seguintes fatores: 1) A estimulação de um neurônio excitatório causa a liberação de moléculas neurotransmissoras, como glutamato ou acetilcolina, que se ligam aos receptores na membrana pós-sináptica; isso causa um aumento transitório na permeabilidade dos íons sódio ($Na^+$). 2) O influxo de $Na^+$ causa uma leve despolarização, ou PPSE, que desloca o potencial pós-sináptico em direção ao limiar. 3) Se o número de neurônios excitatórios estimulados aumenta, mais neurotransmissor excitatório é liberado. Finalmente, isso determina que o PPSE da célula pós-sináptica ultrapasse o valor limiar, gerando um potencial de ação tudo-ou-nada. (Nota: a geração de um impulso nervoso reflete a ativação de receptores sinápticos por centenas de moléculas neurotransmissoras excitatórias liberadas de várias fibras nervosas.) A Figura 8.2 mostra um exemplo de uma via excitatória.

### B. Vias inibitórias

A estimulação de neurônios inibitórios causa movimento de íons que resulta na hiperpolarização da membrana pós-sináptica. Esses potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSIs) são gerados pelos seguintes fatores: 1) A estimulação de neurônios inibitórios libera moléculas neurotransmissoras, como ácido γ-aminobutírico (GABA) ou glicina, que se ligam a receptores na membrana pós-sináptica. Isso causa um aumento transitório na permeabilidade de íons específicos, como potássio ($K^+$) ou cloro ($Cl^-$). 2) O influxo de $Cl^-$ ou o efluxo de $K^+$ causa uma leve hiperpolarização, ou PPSI, que afasta o potencial pós-sináptico do seu limiar. Isso diminui a geração de potenciais de ação. A Figura 8.3 mostra um exemplo de via inibitória.

### C. Efeitos combinados de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios

A maioria dos neurônios no SNC recebe PPSE e PPSI. Assim, vários tipos diferentes de neurotransmissores podem atuar no mesmo neurônio, mas cada um se liga ao seu próprio receptor específico. O resultado líquido é a soma das ações individuais dos vários neurotransmissores no neurônio. Os neurotransmissores não estão uniformemente distribuídos no SNC, mas estão localizados em agrupamentos específicos de neurônios, cujos axônios podem fazer sinapse com regiões específicas do cérebro. Vários tratos neuronais parecem codificados quimicamente,

booksmedicos.org

e isso pode permitir maiores oportunidades de modulação seletiva de certas vias neuronais.

## IV. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As doenças neurodegenerativas do SNC incluem a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, a EM e a ELA. Essas doenças graves são caracterizadas pela perda progressiva de neurônios específicos em áreas cerebrais limitadas, resultando em distúrbios característicos de movimento, cognitivos, ou ambos.

## V. REVISÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é um distúrbio neurológico progressivo do movimento muscular, caracterizado por tremores, rigidez muscular, bradicinesia (lentidão ao iniciar e executar movimentos voluntários) e anormalidades de postura e de marcha. A maioria dos casos envolve pessoas com mais de 65 anos, entre as quais a incidência é de 1 em 100 indivíduos.

### A. Etiologia

A causa da doença de Parkinson é desconhecida para a maioria dos pacientes. A doença está relacionada com a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra com consequente redução das ações da dopamina no corpo estriado – parte do sistema de gânglios basais que estão envolvidos no controle motor.

1. **Substância negra:** A substância negra, parte do sistema extrapiramidal, é a origem dos neurônios dopaminérgicos que terminam no neoestriado (representados em vermelho na Fig. 8.4). Cada neurônio dopaminérgico faz milhares de contatos sinápticos no interior do neoestriado e, assim, modula a atividade de um grande número de células. Essas projeções dopaminérgicas da substância negra disparam tonicamente, e não em resposta a um movimento muscular ou impulso sensorial específicos. Assim, o sistema dopaminérgico parece servir como uma influência tônica, contínua na atividade motora, em vez de participar em movimentos específicos.

2. **Neoestriado:** Normalmente o neoestriado está conectado à substância negra por neurônios (representados em laranja na Fig. 8.4) que secretam o transmissor inibitório GABA nas suas terminações. Por sua vez, células da substância negra enviam neurônios de volta ao neoestriado, secretando o transmissor inibitório dopamina nas suas terminações. Essas vias mutuamente inibitórias em geral mantêm um grau de inibição de ambas as áreas. Na doença de Parkinson, a destruição das células na substância negra resulta na degeneração dos terminais nervosos que secretam dopamina no neoestriado. Assim, a influência inibitória normal da dopamina nos neurônios colinérgicos no neoestriado diminui significativamente, resultando em superprodução ou hiperatividade relativa da ACh pelos neurônios estimulantes (mostrados em verde na Fig. 8.4). Isso inicia uma sequência de sinais anormais, resultando na perda do controle do movimento muscular.

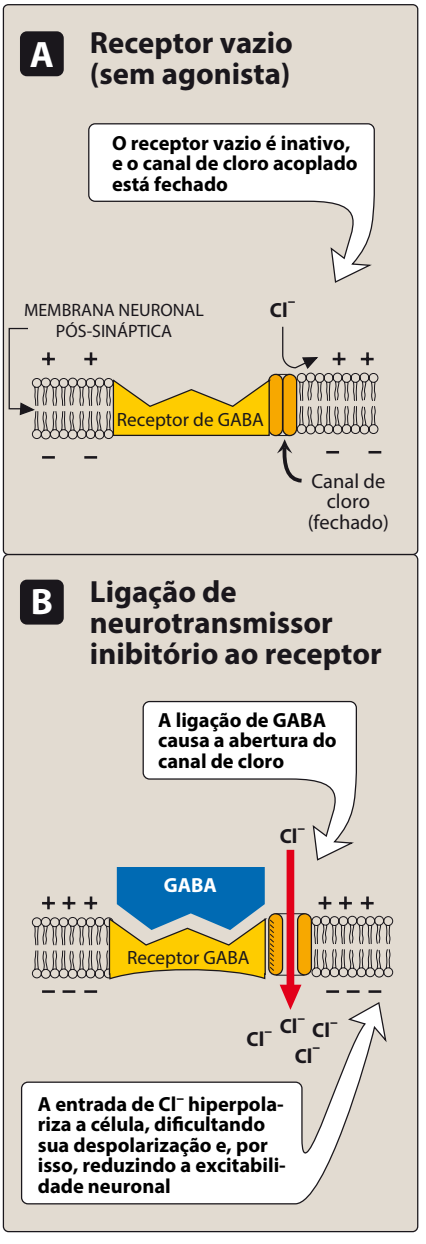



**Figura 8.3**
A ligação do neurotransmissor inibitório GABA causa hiperpolarização do neurônio.

booksmedicos.org

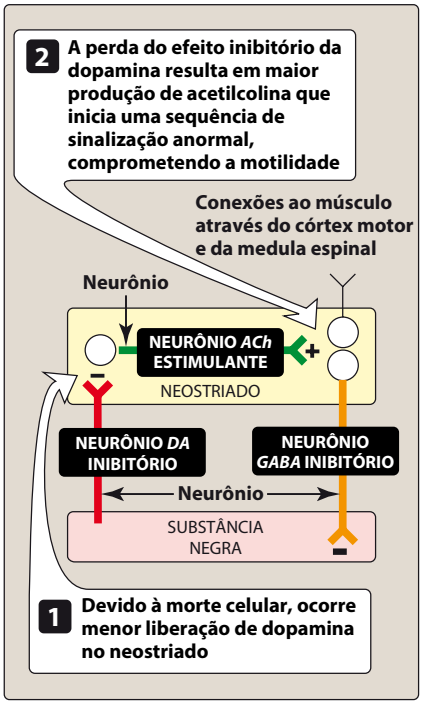



**Figura 8.4**

Função da substância negra na doença de Parkinson.
DA, dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; ACh, acetilcolina.

3. **Parkinsonismo secundário:** Fármacos como os fenotiazínicos e o *haloperidol*, cuja principal ação farmacológica é o bloqueio de receptores da dopamina no cérebro, podem produzir sintomas de parkinsonismo (também denominado de pseudoparkinsonismo). Esses fármacos devem ser usados com cautela em pacientes com doença de Parkinson.

### B. Estratégia de tratamento

Além da abundância em neurônios dopaminérgicos inibitórios, o neoestriado também é rico em neurônios colinérgicos excitatórios que se opõem à ação da dopamina (Fig. 8.4). Vários dos sintomas da doença de Parkinson refletem um desequilíbrio entre os neurônios colinérgicos excitatórios e o número muito diminuído de neurônios dopaminérgicos inibitórios. O tratamento é direcionado ao restabelecimento da dopamina nos gânglios basais e à antagonização do efeito excitatório dos neurônios colinérgicos, restabelecendo, assim, o equilíbrio normal entre dopamina e ACh.

## VI. FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA DE PARKINSON

Vários dos fármacos disponíveis atualmente visam manter constantes os níveis de dopamina no SNC. Esses fármacos oferecem alívio temporário dos sintomas, mas não interrompem nem revertem a degeneração neuronal causada pela doença.

### A. Levodopa e carbidopa

A *levodopa* é um precursor metabólico da dopamina (Fig. 8.5). Ela restabelece a neurotransmissão dopaminérgica no neoestriado, aumentando a síntese de dopamina nos neurônios ainda ativos da substância negra. No início da doença, o número de neurônios dopaminérgicos residual na substância negra (geralmente cerca de 20% do normal) é adequado para a conversão da *levodopa* à dopamina. Assim, nesses pacientes, a resposta à *levodopa* é consistente, e o paciente raramente se queixa de que os efeitos do fármaco desvanecem. Infelizmente, com o tempo, o número de neurônios diminui, e poucas células são capazes de converter a *levodopa* exógena à dopamina. Em consequência, desenvolvem-se flutuações no controle motor. O alívio oferecido pela *levodopa* é meramente sintomático e dura somente o tempo que o fármaco fica presente no organismo. Os efeitos da *levodopa* no SNC podem ser potencializados pela coadministração de *carbidopa*, um inibidor da dopamina-descarboxilase que não atravessa a barreira hematencefálica.

1. **Mecanismo de ação:**

   a. **Levodopa:** A dopamina não atravessa a barreira hematencefálica, mas seu precursor imediato, a *levodopa*, é transportado ativamente para o SNC e transformado em dopamina (Fig. 8.5). A *levodopa* precisa ser administrada com a *carbidopa*. Sem *carbidopa*, muito do fármaco é descarboxilado a dopamina na periferia, resultando em náusea, êmese, arritmias cardíacas e hipotensão.

   b. **Carbidopa:** A *carbidopa*, um inibidor da dopamina-descarboxilase, diminui a biotransformação da *levodopa* na periferia,

booksmedicos.org

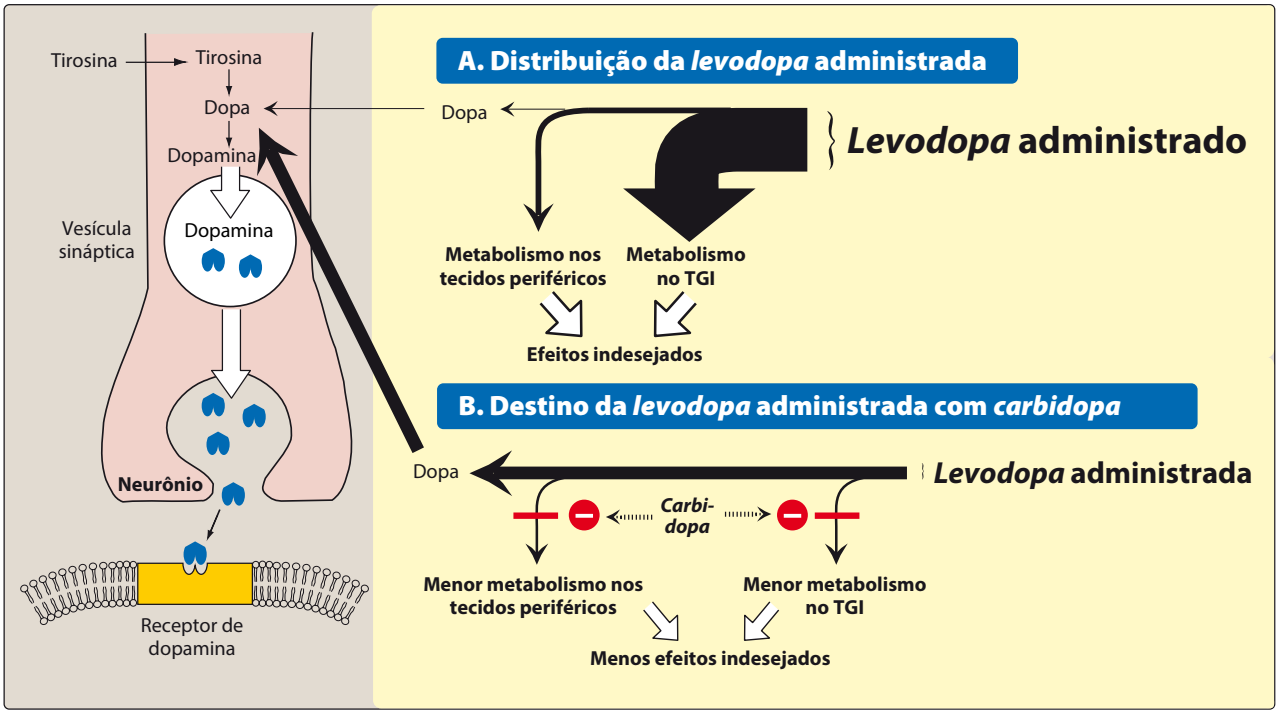



**Figura 8.5**

Síntese de dopamina a partir da *levodopa* na ausência e na presença da *carbidopa*, um inibidor da dopamina-descarboxilase nos tecidos periféricos.
TGI, trato gastrintestinal.

aumentando, assim, a disponibilidade de *levodopa* no SNC. Além disso, a *carbidopa* diminui a dose de *levodopa* necessária em 4 a 5 vezes e, consequentemente, diminui a gravidade dos efeitos adversos resultantes da dopamina formada na periferia.

2. **Usos terapêuticos:** A *levodopa* associada com a *carbidopa* é um regime medicamentoso eficaz no tratamento da doença de Parkinson. Ela reduz a rigidez, os tremores e outros sintomas do parkinsonismo. Em cerca de dois terços dos pacientes, a associação *levodopa + carbidopa* reduz substancialmente a gravidade dos sintomas nos primeiros anos de uso. Em geral, os pacientes experimentam diminuição da resposta durante o terceiro ao quinto ano de tratamento. A retirada do fármaco deve ser gradual.

3. **Absorção e biotransformação:** A *levodopa* é absorvida rapidamente no intestino delgado (quando em jejum). A *levodopa* tem uma meia-vida extremamente curta (1-2 horas), o que causa flutuação nos níveis plasmáticos. Isso pode provocar flutuações na resposta motora, que se correlaciona, em geral, com a concentração de *levodopa* no plasma ou se origina do fenômeno "liga-desliga", mais desagradável, no qual as flutuações motoras não se relacionam com os níveis plasmáticos de modo simples. As flutuações motoras fazem o paciente perder subitamente a mobilidade normal e apresentar tremores, cãibras e imobilidade. A ingestão de refeições, em particular aquelas ricas em proteínas, interferem no transporte de *levodopa* ao SNC. Assim, a *levodopa* deve ser ingerida em jejum, geralmente 30 minutos antes da refeição.

booksmedicos.org

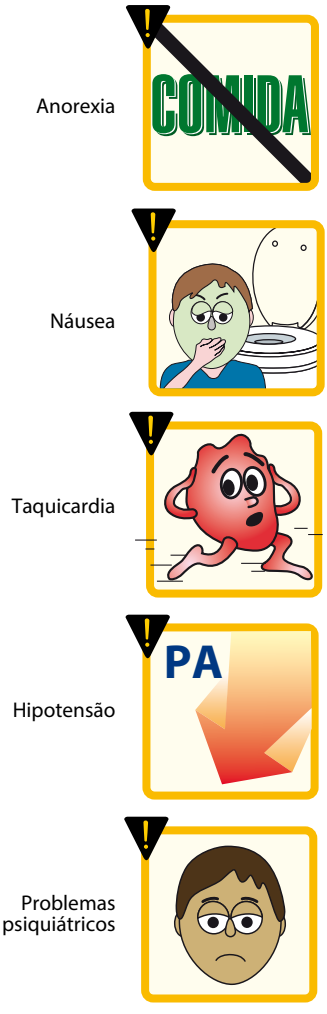



**Figura 8.6**
Efeitos adversos da *levodopa*.




**Figura 8.7**
Algumas interações de fármacos observadas com *levodopa*.
MAO, monoaminoxidase.

4. **Efeitos adversos:**

   a. **Efeitos periféricos:** Anorexia, náusea e êmese ocorrem devido à estimulação da zona disparadora química (Fig. 8.6). Taquicardia e extrassístoles ventriculares resultam da ação da dopamina no coração. Também pode ocorrer hipotensão. A ação adrenérgica na íris causa midríase. Em alguns indivíduos, observam-se discrasias sanguíneas e reação positiva ao teste de Coombs. A saliva e a urina apresentam coloração marrom, devido ao pigmento melanina produzido pela oxidação da catecolamina.

   b. **Efeitos no SNC:** Podem ocorrer alucinações visuais e auditivas e movimentos involuntários anormais (discinesia). Esses efeitos são opostos aos sintomas da doença de Parkinson e refletem a hiperatividade da dopamina nos gânglios basais. A *levodopa* também pode causar alteração do humor, depressão, psicose e ansiedade.

5. **Interações:** A piridoxina (vitamina $B_6$) aumenta a hidrólise periférica da *levodopa* e diminui sua eficácia (Fig. 8.7). A administração concomitante de *levodopa* e um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não seletivo, como a *fenelzina*, pode causar crise hipertensiva causada pelo aumento da produção de catecolaminas. Portanto, a administração concomitante desses fármacos é contraindicada. Em vários pacientes psicóticos, a *levodopa* agrava os sintomas, provavelmente pelo aumento de catecolaminas centrais. Pacientes cardíacos devem ser monitorados cuidadosamente, devido ao possível desenvolvimento de arritmias. Em geral, fármacos antipsicóticos são contraindicados na doença de Parkinson, pois podem bloquear os receptores da dopamina e aumentar os sintomas parkinsonianos. Contudo, dosagens baixas de antipsicóticos atípicos são empregados algumas vezes para tratar sintomas psicóticos induzidos pela *levodopa*.

## B. Selegilina e rasagilina

*Selegilina,* também denominada *deprenila*, inibe seletivamente a monoaminoxidase (MAO) tipo B (metaboliza a dopamina) em dose baixa ou moderada. Ela não inibe a MAO tipo A (metaboliza a norepinefrina e a serotonina), exceto em dosagem acima da recomendada, quando perde a seletividade. A *selegilina* aumenta os níveis de dopamina no cérebro, diminuindo o metabolismo da dopamina (Fig. 8.8). Se a *selegilina* é administrada com *levodopa*, ela aumenta as ações da *levodopa* e reduz substancialmente a dose necessária. Diferente dos IMAOs não seletivos, a *selegilina*, nas doses recomendadas, tem baixo potencial de causar crises hipertensivas. Contudo, o fármaco perde sua seletividade em dosagens altas, quando há risco de hipertensão grave. A *selegilina* é biotransformada em *metanfetamina* e *anfetamina*, cujas propriedades estimulantes podem causar insônia se o fármaco for administrado depois do meio da tarde. *Rasagilina* é um inibidor irreversível e seletivo da MAO cerebral tipo B. Os fármacos usados na doença de Parkinson têm cinco vezes a potência da *selegilina.* Ao contrário da *selegilina*, a *rasagilina* não é biotransformada em substância tipo *anfetamina*.

## C. Inibidores da catecol-O-metiltransferase

Normalmente, a metilação da *levodopa* pela catecol-O-metiltransferase (COMT), resultando em 3-O-metildopa, é uma via menor na sua biotransformação. Contudo, quando a atividade periférica da dopamina

booksmedicos.org

descarboxilase é inibida pela *carbidopa*, forma-se uma quantidade significativa de 3-O-metildopa que compete com a *levodopa* pelo transporte ativo para o SNC (Fig. 8.9). *Entacapona* e *tolcapona* inibem a COMT seletiva e reversivelmente. A inibição da COMT por *entacapona* ou *tolcapona* reduz a concentração de 3-O-metildopa no plasma, aumenta a captação central de *levodopa* e eleva as concentrações cerebrais de dopamina. Os dois fármacos diminuem os sintomas de desvanecimento vistos em pacientes que recebem *levodopa + carbidopa* e diferem primariamente nos perfis farmacocinéticos e nos efeitos adversos.

1. **Farmacocinética:** A absorção de *entacapona* e *tolcapona* por via oral ocorre de forma fácil e não é influenciada pela alimentação. Eles são extensamente ligados à albumina com volume de distribuição limitado. A *tolcapona* tem duração de ação relativamente longa (provavelmente devido à sua afinidade pela enzima) comparada com a *entacapona*, que requer dosagens mais frequentes. Ambas são extensamente biotransformadas e eliminadas nas fezes e na urina. A dosagem deve ser ajustada em pacientes com cirrose moderada ou grave.

2. **Efeitos adversos:** *Entacapona* e *tolcapona* apresentam efeitos adversos que são observados em pacientes que recebem *levodopa + carbidopa*, incluindo diarreia, hipotensão postural, náusea, anorexia, discinesias, alucinações e distúrbios do sono. Mais gravemente, o uso de *tolcapona* está associado com necrose hepática fulminante. Por isso, ela deve ser usada junto com monitoração da função hepática apropriada – apenas em pacientes nos quais outras possibilidades falharam. A *entacapona* não apresenta essa toxicidade e substituiu amplamente a *tolcapona*.

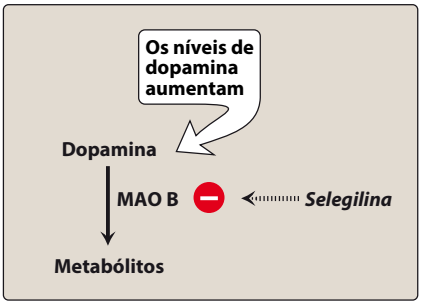



**Figura 8.8**

Ação da *selegilina* (*deprenila*) no metabolismo da dopamina.
MAO B, monoaminoxidase tipo B.

## D. Agonistas de receptor de dopamina

Este grupo de compostos antiparkinsonianos inclui a *bromocriptina,* um derivado do ergot,* e os fármacos não derivados do ergot, *ropinirol*,

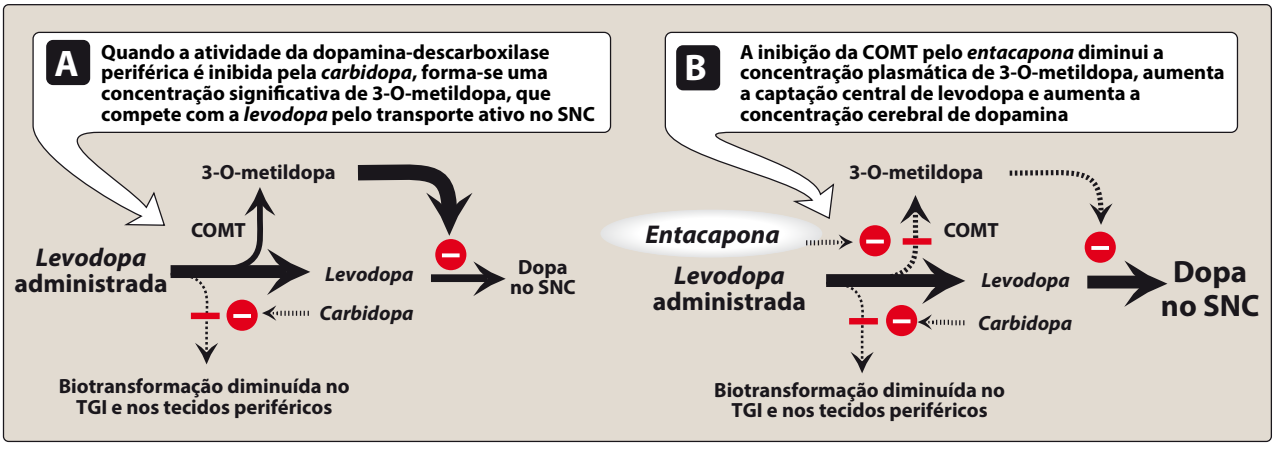



**Figura 8.9**

Efeito da *entacapona* na concentração de dopa no SNC.
COMT, catecol-O-metiltransferase.

*N.T. Ergot é o nome popular do fungo esporão-do-centeio (*Claviceps purpurea*) que contamina cereais.

booksmedicos.org

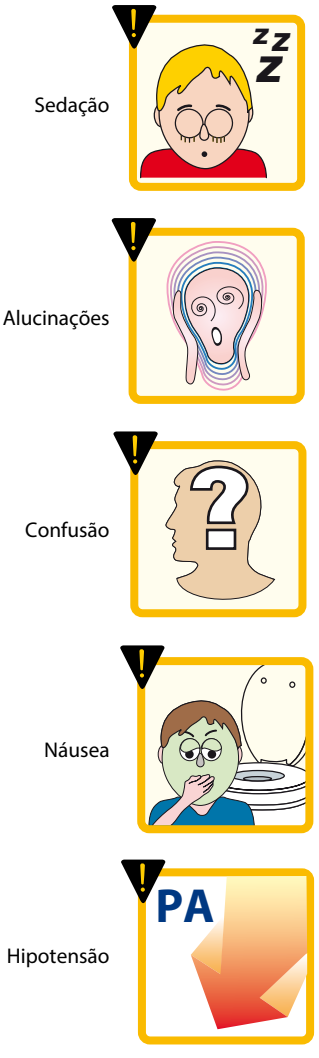



**Figura 8.10**
Alguns efeitos adversos dos agonistas dopaminérgicos.

*pramipexol*, *rotigotina* e o mais novo, *apomorfina*. Esses fármacos têm duração de ação mais longa do que a *levodopa* e são eficazes em pacientes que apresentam flutuações em respostas à *levodopa.* O tratamento inicial com esses fármacos está associado com menos risco de desenvolver discinesias e flutuações motoras em comparação com pacientes tratados desde o início com *levodopa*. *Bromocriptina*, *pramipexol* e *ropinirol* são eficazes em pacientes com doença de Parkinson complicada por flutuações motoras e discinesias. Contudo, são ineficazes em pacientes que não mostraram resposta terapêutica à *levodopa*. A *apomorfina* é um agonista dopaminérgico injetável usado em estágios graves e avançados da doença, para suplementar medicações orais. Os efeitos adversos graves limitam a utilidade dos agonistas da dopamina (Fig. 8.10).

1. **Bromocriptina:** As ações da *bromocriptina* são similares às ações da *levodopa*, exceto que alucinações, confusão, delírio, náusea e hipotensão ortostática são mais comuns, e a discinesia é menos proeminente. Em doença psiquiátrica, a *bromocriptina* pode piorar as condições mentais. Ela deve ser usada com cautela em pacientes com anamnese de infarto do miocárdio ou doença vascular periférica. Como a *bromocriptina* é um derivado do ergot, ela tem potencial de causar fibrose pulmonar e retroperitoneal.

2. **Apomorfina, pramipexol, ropinirol e rotigotina:** Esses fármacos são agonistas dopaminérgicos não ergot, aprovados para o tratamento da doença de Parkinson. *Pramipexol* e *ropinirol* são ativos por via oral. *Apomorfina* e *rotigotina* estão disponíveis para via injetável e sistemas transdermais, respectivamente. *Apomorfina* é usada no manejo agudo da hipomotilidade *off* na doença de Parkinson avançada. A *rotigotina* é administrada uma vez ao dia como um adesivo transdérmico que assegura níveis de fármaco por 24 horas. Esses fármacos aliviam a deficiência motora em pacientes que nunca usaram *levodopa* e também naqueles com doença de Parkinson avançada sob tratamento com *levodopa.* Os agonistas da dopamina podem retardar a necessidade de usar *levodopa* no início do Parkinson e podem reduzir a dose de *levodopa* no Parkinson avançado. Diferentemente dos derivados da ergotamina, esses fármacos não agravam os distúrbios vasculares periféricos nem causam fibrose. Náusea, alucinações, insônia, tonturas, constipação e hipotensão ortostática estão entre seus efeitos adversos mais estressantes, mas as discinesias são menos frequentes do que com *levodopa* (Fig. 8.11). *O pramipexol* é excretado principalmente inalterado na urina, sendo necessários ajustes na dosagem na disfunção renal. A *cimetidina* inibe a secreção tubular renal de bases orgânicas e pode aumentar significativamente a meia-vida do *pramipexol*. As fluoroquinolonas e outros inibidores do citocromo P450 isoenzima 1A2 (CYP1A2) (p. ex., *fluoxetina*) podem inibir a biotransformação do *ropinirol*, exigindo ajuste da sua dosagem. A Figura 8.12 resume algumas propriedades dos agonistas da dopamina.

## E. Amantadina

Descobriu-se acidentalmente que o antiviral *amantadina*, usado no tratamento da gripe (influenza), tem ação antiparkinsoniana. Ela tem vários efeitos em inúmeros neurotransmissores implicados no parkinsonismo, incluindo maior liberação de dopamina, bloqueio de receptores

booksmedicos.org

colinérgicos e inibição do receptor glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Evidências atuais apoiam que a ação nos receptores NMDA é a ação primária nas concentrações terapêuticas. (Nota: se a liberação da dopamina alcança o máximo, a *amantadina* não tem efeito.) O fármaco pode causar intranquilidade, agitação, confusão e alucinações e, em doses elevadas, pode induzir psicose tóxica aguda. Hipotensão ortostática, retenção urinária, edema periférico e boca seca também podem ocorrer. A *amantadina* é menos eficaz do que a *levodopa* e desenvolve tolerância mais facilmente. Contudo, a *amantadina* tem menos efeitos adversos.

### F. Fármacos antimuscarínicos

Os fármacos antimuscarínicos são menos eficazes do que a *levodopa* e somente têm papel auxiliar no tratamento antiparkinsoniano. As ações de *benzotropina*, *triexifenidil*, *prociclidina* e *biperideno* são similares, embora os pacientes possam responder de forma mais favorável a um desses fármacos do que a outro. O bloqueio da transmissão colinérgica provoca efeitos similares aos do aumento da transmissão dopaminérgica, pois ajuda a corrigir o desequilíbrio na relação entre dopamina e ACh (ver Fig. 8.4). Esses fármacos podem causar alterações do humor e provocar xerostomia, constipação e problemas visuais típicos dos bloqueadores muscarínicos (ver Cap. 5). Eles interferem com o peristaltismo no trato gastrintestinal (TGI) e são contraindicados em pacientes com glaucoma, hiperplasia de próstata ou estenose pilórica.

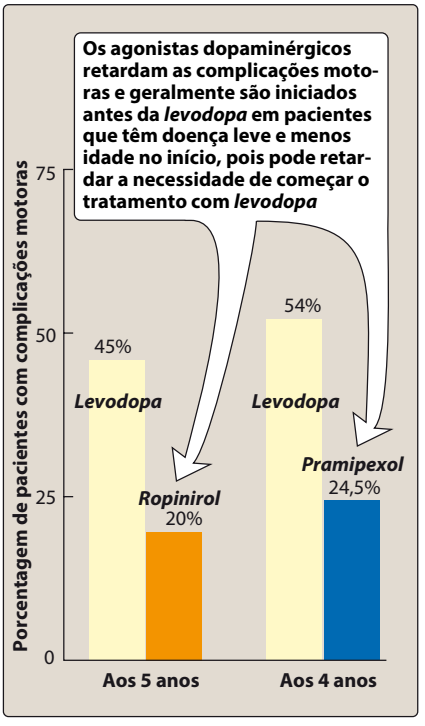



**Figura 8.11**

Complicações motoras em pacientes tratados com *levodopa* ou agonistas dopaminérgicos.

## VII. FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A demência do tipo Alzheimer tem três características diferenciais: 1) o acúmulo de placas senis (acúmulo β-amiloide); 2) a formação de numerosos entrelaçados neurofibrilares; e 3) a perda de neurônios corticais, particularmente colinérgicos. Os tratamentos atuais visam melhorar a transmissão colinérgica no SNC ou evitar as ações excitotóxicas resultantes da

| Característica | Pramipexol | Ropinirol | Rotigotina |
|---|---|---|---|
| Biodisponibilidade | > 90% | 55% | 45% |
| $V_d$ | 7 L/kg | 7,5 L/kg | 84 L/kg |
| Meia-vida | 8 horas[1] | 6 horas | 7 horas[3] |
| Biotransformação | Desprezível | Extensa | Extensa |
| Eliminação | Renal | Renal[2] | Renal[2] |

**Figura 8.12**

Propriedades farmacocinéticas dos agonistas da dopamina: *pramipexol*, *ropinirol* e *rotigotina*. [1]Alcança 12 horas em pacientes com mais de 65 anos. [2]Menos de 10% são excretados inalterados. [3]Administrado como adesivo transdérmico uma vez ao dia.

$V_d$, volume de distribuição.

booksmedicos.org

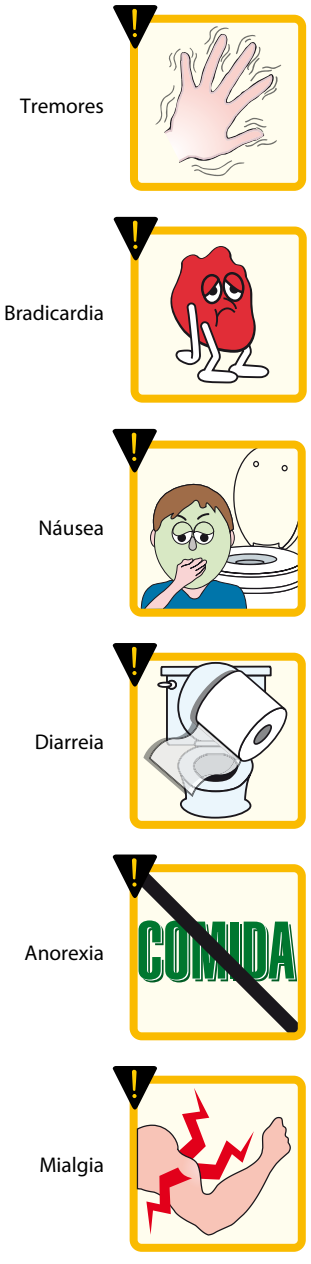



**Figura 8.13**
Efeitos adversos dos inibidores da AChE.

superestimulação dos receptores NMDA glutamato em certas áreas do cérebro. As intervenções farmacológicas na doença de Alzheimer são apenas paliativas e oferecem um benefício modesto e de curta duração. Nenhum dos fármacos disponíveis altera o processo neurodegenerativo subjacente.

### A. Inibidores da acetilcolinesterase

Numerosos estudos relacionaram a perda progressiva de neurônios colinérgicos e, presumidamente, da transmissão colinérgica no córtex com a perda da memória, que é o sintoma característico da doença de Alzheimer. Postula-se que a inibição da acetilcolinesterase (AChE) no SNC melhora a transmissão colinérgica, pelo menos nos neurônios que continuam funcionando. Os inibidores da AChE aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer leve ou moderada incluem *donepezila*, *galantamina* e *rivastigmina*. Todos têm alguma seletividade contra a AChE do SNC comparado com a periferia. A *galantamina* pode também aumentar a ação da ACh nos receptores nicotínicos no SNC. Na melhor hipótese, esses compostos oferecem uma redução modesta na velocidade de perda da função cognitiva em pacientes com Alzheimer. A *rivastigmina* é o único fármaco aprovado para o tratamento da demência associado com a doença de Parkinson e também o único inibidor da AChE disponível em formulação transdérmica. A *rivastigmina* é hidrolisada pela AChE ao metabólito carbamilado e não tem interação com fármacos que alteram a atividade das enzimas CYP450. Os demais fármacos são substratos para a CYP450 e têm potencial para essa interação. Os efeitos adversos comuns incluem náuseas, diarreia, êmese, anorexia, tremores, bradicardia e cãibras musculares (Fig. 8.13).

### B. Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato

A estimulação de receptores glutamato no SNC parece importante na formação de certas memórias. Contudo, a superestimulação de receptores glutamato, particularmente do tipo NMDA, pode resultar em efeitos excitotóxicos nos neurônios, e é sugerida como mecanismo dos processos neurodegenerativos ou apoptóticos (morte celular programada). A ligação do glutamato ao receptor NMDA causa a abertura do canal iônico que permite a entrada de $Ca^{2+}$ no neurônio. O excesso de $Ca^{2+}$ intracelular pode ativar inúmeros processos, que finalmente lesam o neurônio e levam à apoptose. *Memantina* é um antagonista do receptor NMDA indicado contra a doença de Alzheimer moderada ou grave. Ela atua bloqueando o receptor NMDA e limitando o influxo de $Ca^{2+}$ no neurônio, de modo que não são alcançados níveis intracelulares tóxicos. A *memantina* é bem tolerada, com poucos efeitos adversos dose-dependentes. Os efeitos adversos esperados, como confusão, agitação e intranquilidade, não se distinguem dos sintomas da doença de Alzheimer. Devido ao mecanismo de ação diferente e aos possíveis efeitos neuroprotetores, a *memantina* é frequentemente administrada em associação com inibidor da AChE.

## VIII. FÁRMACOS USADOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM é uma doença desmielinizante inflamatória autoimune do SNC. A evolução da EM é variável. Em alguns casos, pode consistir em um ou dois episódios neurológicos agudos; em outros, é uma doença crônica, reincidente e progressiva que pode se estender por 10 a 20 anos. Historicamente, corticosteroides (p. ex., *dexametasona* e *prednisona*) foram usados para tratar exacerbações agudas da doença. Quimioterápicos, como *ciclofosfamida* e *azatioprina*, também têm sido usados.

booksmedicos.org

### A. Tratamentos modificadores da doença

Os fármacos contra EM atualmente aprovados são indicados para diminuir as taxas das recaídas ou, em alguns casos, para prevenir o aumento das limitações. O principal alvo dessas medicações é modificar a resposta imune por meio da inibição dos processos inflamatórios mediados por leucócitos que, eventualmente, levam à lesão da bainha de mielina e à diminuição ou inadequação da comunicação axonal entre células.

1. **β-interferona 1a e β-interferona 1b:** Os efeitos imunomoduladores da *interferona* ajudam a diminuir a resposta inflamatória que leva à desmielinização da bainha dos axônios. Os efeitos adversos dessas medicações podem incluir depressão, reações locais à injeção ou à infusão, aumento das enzimas hepáticas e sintomas tipo gripe.

2. **Glatirâmer:** *O glatirâmer* é um polipeptídeo sintético que se assemelha à mielina e pode atuar como chamariz ao ataque das células T. Alguns pacientes apresentam reações pós injeção que incluem rubor, dor no peito, ansiedade e prurido. Normalmente é autolimitante.

3. **Fingolimode:** *Fingolimode* é de uso oral e altera a migração dos linfócitos, resultando em menos linfócitos no SNC. *Fingolimode* pode causar bradicardia de primeira dose e está associado com aumento do risco de infecção e edema macular.

4. **Teriflunomida:** *Teriflunomida* é um inibidor de síntese de pirimidina de uso oral que reduz a concentração de linfócitos ativos no SNC. A *teriflunomida* pode causar aumento das enzimas hepáticas. Ela deve ser evitada durante a gestação.

5. **Dimetil fumarato:** *Dimetil fumarato* é um fármaco oral que pode alterar a resposta celular ao estresse oxidativo, diminuindo a progressão da doença. Rubor e dor abdominal são os efeitos adversos mais comuns.

6. **Natalizumabe:** *Natalizumabe* é um anticorpo monoclonal indicado para pacientes de EM que falharam no tratamento de primeira linha.

7. **Mitoxantrona:** *Mitoxantrona* é um análogo antraciclina citotóxico que mata células T e também pode ser usado contra a EM.

### B. Tratamento sintomático

Várias classes distintas são usadas no manejo dos sintomas da EM, como espasticidade, constipação, disfunção vesical e depressão. *Dalfampridina*, um bloqueador dos canais de potássio de uso oral, melhora a velocidade de ambulação em pacientes com EM. É o primeiro fármaco aprovado para esse uso.

## IX. FÁRMACOS USADOS NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A ELA se caracteriza pela degeneração progressiva dos neurônios motores, resultando na inabilidade de iniciar ou controlar o movimento muscular. *Riluzol*, um antagonista do receptor NMDA, é o único fármaco indicado atualmente para manejo de ELA. Parece atuar por inibição da liberação de glutamato e bloqueio dos canais de sódio. O *riluzol* pode aumentar o tempo de sobrevida e retardar a necessidade de apoio ventilatório em portadores de ELA.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

8.1 Qual das seguintes associações de fármacos antiparkinsonianos é um plano de tratamento adequado?

A. *Amantadina*, *carbidopa* e *entacapona*.
B. *Levodopa*, *carbidopa* e *entacapona*.
C. *Pramipexol*, *carbidopa* e *entacapona*.
D. *Ropinirol*, *selegilina* e *entacapona*.
E. *Ropinirol*, *carbidopa* e *selegilina*.

Resposta correta = B. Para reduzir a dose de *levodopa* e seus efeitos adversos periféricos, coadministra-se *carbidopa*, um inibidor da descarboxilase periférico. Como resultado da associação, mais *levodopa* fica disponível para a metabolização pela COMT, formando 3-O-metildopa, que compete com a *levodopa* pelo transporte ativo para o SNC. Administrando *entacapona* (um inibidor da COMT), o produto competidor não se forma, e mais *levodopa* entra no cérebro. As outras escolhas não são apropriadas, pois nem a descarboxilase periférica, nem a COMT ou a MAO metabolizam a *amantadina* ou os agonistas da dopamina de ação direta, *ropinirol* e *pramipexol*.

8.2 Os efeitos adversos periféricos da *levodopa*, incluindo náuseas, hipotensão e arritmias cardíacas, podem ser diminuídos incluindo qual dos seguintes fármacos no tratamento?

A. *Amantadina.*
B. *Ropinirol.*
C. *Carbidopa.*
D. *Tolcapona.*
E. *Pramipexol.*

Resposta correta = C. A *carbidopa* inibe a descarboxilação periférica da *levodopa* à dopamina, diminuindo assim os efeitos adversos gastrintestinais e cardiovasculares da *levodopa*. Os demais fármacos listados não diminuem os efeitos adversos da *levodopa*.

8.3 Qual dos seguintes antiparkinsonianos pode causar vasoespasmos?

A. *Amantadina.*
B. *Bromocriptina.*
C. *Carbidopa.*
D. *Entacapona.*
E. *Ropinirol.*

Resposta correta = B. A *bromocriptina* é um agonista no receptor da dopamina e pode causar vasoespasmo. Ela é contraindicada em pacientes com doença vascular periférica. O *ropinirol* estimula diretamente os receptores da dopamina, mas não causa vasoespasmo. Os outros fármacos não atuam diretamente em receptores da dopamina.

8.4 Melhora modesta na memória de pacientes com doença de Alzheimer pode ocorrer com fármacos que aumentam a transmissão em qual dos seguintes receptores?

A. Adrenérgico.
B. Colinérgico.
C. Dopaminérgico.
D. Gabaérgico.
E. Serotoninérgico.

Resposta correta = B. Os inibidores da AChE, como a *rivastigmina*, aumentam a transmissão colinérgica no SNC e podem causar um retardo modesto na progressão da doença de Alzheimer. O aumento da transmissão nos demais tipos de receptores listados não resulta em melhora da memória.

8.5 Qual medicação é um antagonista do receptor glutamato que pode ser usado em associação com um inibidor da AChE para lidar com os sintomas da doença de Alzheimer?

A. *Rivastigmina.*
B. *Ropinirol.*
C. *Fluoxetina.*
D. *Memantina.*
E. *Donezepila.*

Resposta correta = D. Associada com um inibidor da AChE, a *memantina* tem eficácia modesta para manter os pacientes com doença de Alzheimer na linha basal ou acima dela por no mínimo 6 meses, e pode retardar a progressão da doença.

8.6 Qual dos seguintes fármacos está disponível como adesivo transdérmico para uso uma vez ao dia com probabilidade de dar níveis estáveis de fármaco para tratar a doença de Alzheimer?

A. *Rivastigmina.*
B. *Donezepila.*
C. *Memantina.*
D. *Galantamina.*
E. *Glatirâmer.*

Resposta correta = A. A *rivastigmina* é o único fármaco disponível como sistema transdermal para o tratamento da doença de Alzheimer. Ela também pode ser usada contra a demência associada com a doença de Parkinson.

booksmedicos.org

8.7 Qual das seguintes é a única medicação aprovada para o manejo de ELA?

A. *Pramipexol.*
B. *Selegilina.*
C. *Galantamina.*
D. *Riluzol.*
E. *Glatirâmer.*

Resposta correta = D. O *riluzol* continua sendo o único fármaco aprovado pelo FDA contra a doença debilitante e letal ELA. Ele é usado para, idealmente, retardar a progressão e a necessidade de apoio ventilatório em pacientes graves.

8.8 Qual dos seguintes fármacos reduz a inflamação mediada pelo sistema imune por meio da inibição da síntese de pirimidina reduzindo o número de linfócitos ativados no SNC?

A. *Riluzol.*
B. *Rotigotina.*
C. *Teriflunomida.*
D. *Dexametasona.*

Resposta correta = C. Acredita-se que a *teriflunomida* exerça seu efeito anti-inflamatório e modificador da doença inibindo a enzima di-hidro-orotato desidrogenase, diminuindo a síntese de *pirimidina*.

8.9 Qual dos seguintes fármacos pode causar tremores como efeito adverso e, assim, deve ser usado com cautela em pacientes com doença de Parkinson, mesmo sendo indicado para o tratamento da demência associada com o Parkinson?

A. *Benztropina.*
B. *Rotigotina.*
C. *Rivastigmina.*
D. *Dimetil fumarato.*

Resposta correta = C. Embora a *rivastigmina* seja um inibidor da AChE que pode causar tremores como efeito adverso, seu uso não é contraindicado em pacientes com doença de Parkinson, já que este fármaco é a única medicação aprovada contra a demência associada com a doença. No entanto, ela deve ser usada com cautela, pois pode piorar os tremores associados com o Parkinson. Deve ser feita uma discussão sobre riscos e benefícios com o paciente e o seu cuidador antes de usar a *rivastigmina.*

8.10 Qual dos seguintes fármacos exerce seu efeito terapêutico na EM via bloqueio dos canais de potássio?

A. *Dalfampridina.*
B. *Donezepila.*
C. *Riluzol.*
D. *Bromocriptina.*

Resposta correta = A. A *dalfampridina* é um bloqueador dos canais de potássio e é o único fármaco indicado para melhorar a velocidade de ambulação em pacientes com EM.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Ansiolíticos e hipnóticos

# 9

Jose A. Rey

## I. RESUMO

Os transtornos envolvendo ansiedade são os distúrbios mentais mais comuns. A ansiedade é um estado desagradável de tensão, apreensão e inquietação – um temor que se origina de fonte conhecida ou desconhecida. Os sintomas físicos da ansiedade grave são similares aos do medo (como taquicardia, sudoração, tremores e palpitações) e envolvem a ativação simpática. Episódios de ansiedade leve são experiências comuns na vida e não justificam tratamento. Contudo, a ansiedade intensa, crônica e debilitante pode ser tratada com fármacos ansiolíticos (ou antiansiedade) e/ou com alguma forma de psicoterapia. Como muitos dos fármacos ansiolíticos causam alguma sedação, eles podem ser usados clinicamente como ansiolíticos e como hipnóticos (indutores do sono). A Figura 9.1 resume os fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Alguns antidepressivos também são indicados para certos distúrbios de ansiedade; contudo, eles são discutidos com outros antidepressivos (ver Cap. 10).

| BENZODIAZEPÍNICOS |
|---|
| *Alprazolam* |
| *Clonazepam* |
| *Clorazepate* |
| *Clordiazepóxido* |
| *Diazepam* |
| *Estazolam* |
| *Flurazepam* |
| *Lorazepam* |
| *Midazolam* |
| *Oxazepam* |
| *Quasepam* |
| *Temazepam* |
| *Triazolam* |
| **ANTAGONISTA BENZODIAZEPÍNICO** |
| *Flumazenil* |
| **OUTROS ANSIOLÍTICOS** |
| *Antidepressivos* |
| *Buspirona* |
| **BARBITÚRICOS** |
| *Amobarbital* |
| *Fenobarbital* |
| *Pentobarbital* |
| *Secobarbital* |
| *Tiopental* |
| **OUTROS HIPNÓTICOS** |
| *Anti-histamínicos* |
| *Doxepina* |
| *Eszopiclona* |
| *Ramelteona* |
| *Zaleplona* |
| *Zolpidem* |

**Figura 9.1**

Resumo dos fármacos ansiolíticos e hipnóticos.

## II. BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são os ansiolíticos mais usados. Eles substituíram os barbitúricos e o *meprobamato* no tratamento da ansiedade e da insônia por serem fármacos considerados mais seguros e eficazes (Fig. 9.2). Ainda que os benzodiazepínicos sejam comumente usados, eles não são necessariamente a melhor escolha contra ansiedade ou insônia. Certos antidepressivos com ação ansiolítica, como os inibidores seletivos da captação de serotonina (ISCSs), são preferidos em vários casos, e os hipnóticos não benzodiazepínicos e os anti-histamínicos podem ser preferíveis contra insônia.

### A. Mecanismo de ação

Os alvos para as ações dos benzodiazepínicos são os receptores do ácido $\gamma$-aminobutírico tipo A $GABA_A$. (Nota: o GABA é o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central [SNC].) Os receptores do $GABA_A$ são compostos de uma combinação, no somatório de cinco subunidades $\alpha$, $\beta$ e $\gamma$ inseridas na membrana pós-sináptica (Fig. 9.3).

booksmedicos.org

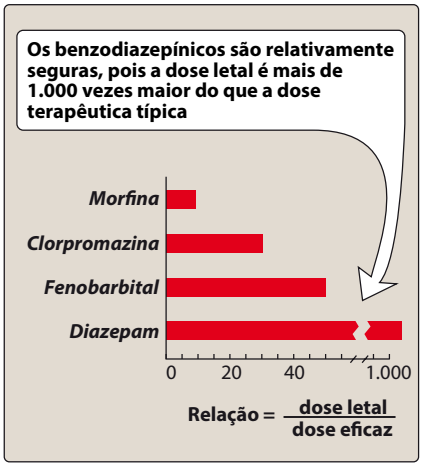



**Figura 9.2**

Relação entre a dose letal e a dose eficaz para *morfina* (um opioide, ver Cap. 14), *clorpromazina* (um antipsicótico, ver Cap. 11) e os fármacos ansiolíticos e hipnóticos *fenobarbital* e *diazepam*.

Para cada subunidade existem vários subtipos (p. ex., há seis subtipos da subunidade $\alpha$). A fixação do GABA ao seu receptor inicia a abertura do canal iônico central, permitindo a entrada de cloro através do poro (Fig. 9.3). O influxo do íon cloreto causa hiperpolarização do neurônio e diminui a neurotransmissão, inibindo a formação de potenciais de ação. Os benzodiazepínicos modulam os efeitos do GABA ligando-se a um local específico de alta afinidade (distinto do local de ligação do GABA), situado na interface da subunidade $\alpha$ e da subunidade $\gamma$ no receptor $GABA_A$ (Fig. 9.3). (Nota: esses locais de ligação, algumas vezes, são denominados receptores benzodiazepínicos [BZ]. Subtipos de receptores BZ comuns no SNC são designados de $BZ_1$ ou $BZ_2$ dependendo do local de ligação incluir uma subunidade $\alpha_1$ ou $\alpha_2$, respectivamente.) Os benzodiazepínicos aumentam a frequência da abertura dos canais produzida pelo GABA. (Nota: a ligação do benzodiazepínico ao seu receptor aumentará a afinidade do GABA por seus locais de ligação, e vice-versa). Os efeitos clínicos dos vários benzodiazepínicos se correlacionam bem com a afinidade de ligação de cada fármaco pelo complexo receptor GABA-canal de íon cloreto.

## B. Ações

Todos os benzodiazepínicos apresentam, em alguma extensão, as ações descritas a seguir.

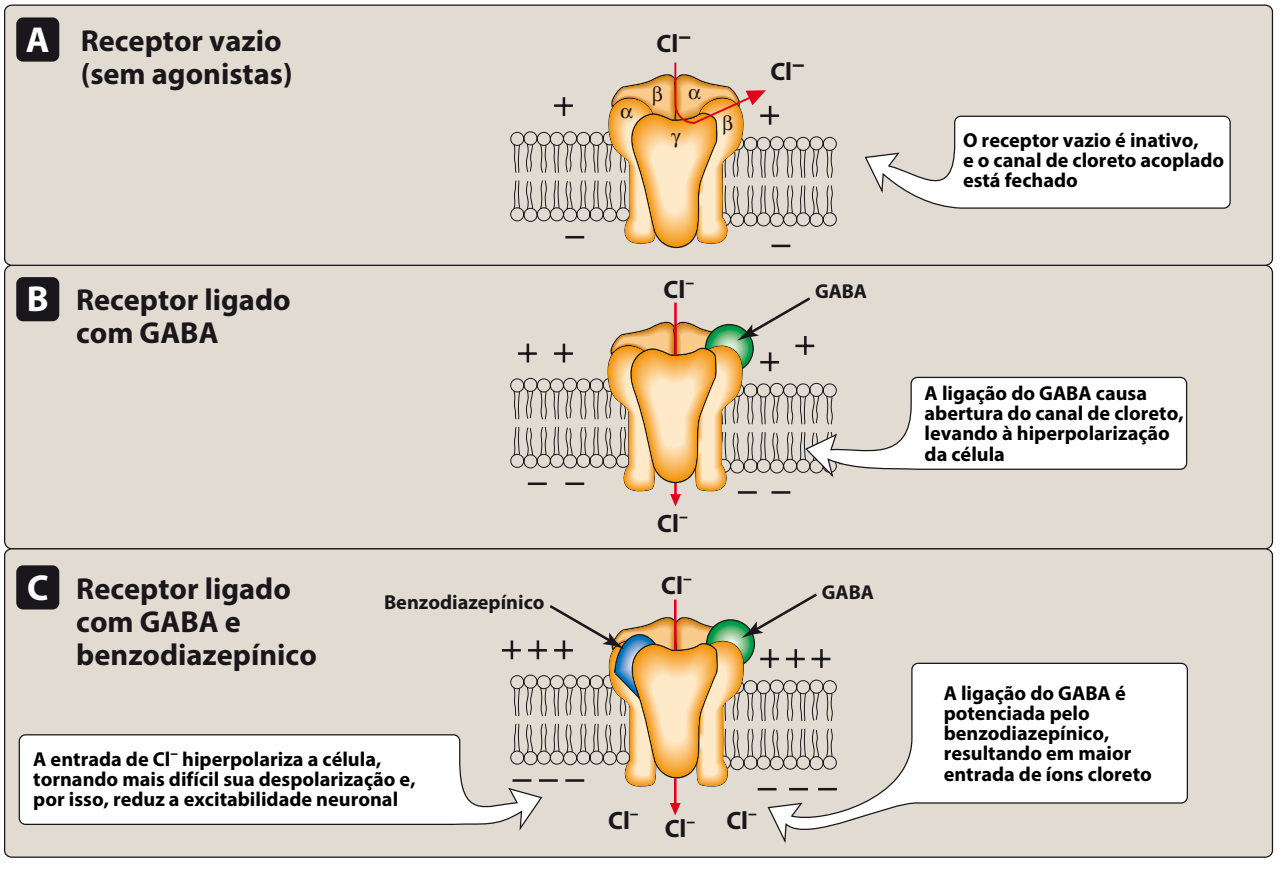



**Figura 9.3**

Diagrama esquemático do complexo canal íon cloreto-GABA-benzodiazepínico.
GABA, ácido $\gamma$-aminobutírico.

booksmedicos.org

1. **Redução da ansiedade:** Em doses baixas, os benzodiazepínicos são ansiolíticos. A redução da ansiedade é atribuída à potenciação seletiva da transmissão gabaérgica em neurônios que têm a subunidade $\alpha_2$ em seus receptores $GABA_A$, inibindo, assim, os circuitos neuronais no sistema límbico do cérebro.

2. **Efeito hipnótico/sedativo:** Todos os benzodiazepínicos têm propriedades sedativa e calmante, e alguns podem produzir hipnose (sono produzido "artificialmente") em doses mais elevadas. O efeito hipnótico é mediado pelos receptores $\alpha_1$-$GABA_A$.

3. **Amnésia anterógrada:** A perda temporária da memória com o uso de benzodiazepínicos também é mediada pelos receptores $\alpha_1$-$GABA_A$. A capacidade de aprender e formar novas memórias também é reduzida.

4. **Efeito anticonvulsivante:** Vários benzodiazepínicos têm atividade anticonvulsivante. Esse efeito é parcialmente mediado pelos receptores $\alpha_1$-$GABA_A$.

5. **Relaxamento muscular:** Em doses elevadas, os benzodiazepínicos diminuem a espasticidade do músculo esquelético, provavelmente aumentando a inibição pré-sináptica na medula espinal, onde predominam os receptores $\alpha_2$-$GABA_A$. O *baclofeno* é um relaxante muscular que parece atuar nos receptores GABA na medula espinal.

## C. Usos terapêuticos

Existem pequenas diferenças nas propriedades ansiolíticas, anticonvulsivantes e sedativas entre os diferentes benzodiazepínicos. Contudo, a duração de ação varia amplamente no grupo, e considerações farmacocinéticas são importantes na escolha de um ou outro benzodiazepínico.

1. **Distúrbios de ansiedade:** Os benzodiazepínicos são eficazes no tratamento dos sintomas da ansiedade secundária ao transtorno de pânico, do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), do transtorno de ansiedade social e por performance, do transtorno de estresse pós-traumático, do transtorno obsessivo-compulsivo e da ansiedade extrema encontrada, às vezes, em fobias específicas, como o medo de voar. Os benzodiazepínicos também são úteis no tratamento da ansiedade relacionada com depressão e esquizofrenia. Esses fármacos devem ser reservados para a ansiedade grave, e não devem ser usados para lidar com o estresse da vida diária. Devido ao potencial de viciar, eles devem ser usados somente por pouco tempo. Os benzodiazepínicos de ação mais longa, como *clonazepam*, *lorazepam* e *diazepam*, são preferidos nos pacientes com ansiedade que pode exigir tratamento por tempo prolongado. Os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos são menos sujeitos à tolerância do que os efeitos sedativos e hipnóticos. (Nota: tolerância – isto é, diminuição da resposta com doses repetidas – ocorre quando o uso se estende por mais de uma ou duas semanas. A tolerância está associada a uma diminuição na densidade de receptores GABA.) Ocorre tolerância cruzada entre benzodiazepínicos e etanol. Para o transtorno de pânico, o *alprazolam* é eficaz para tratamentos curtos ou longos, embora possa causar reações de abstinência em cerca de 30% dos pacientes.

booksmedicos.org

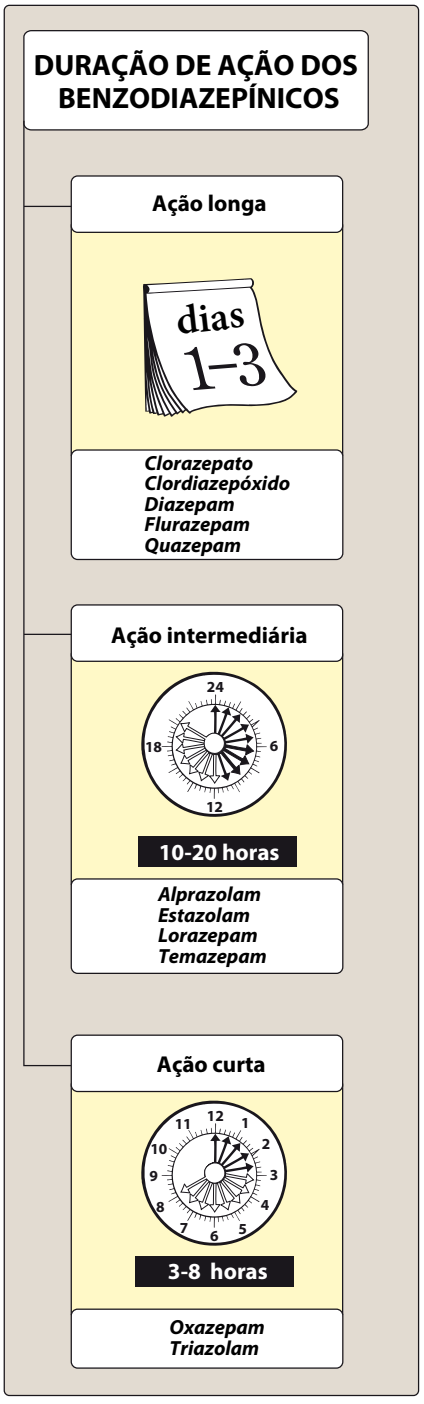



**Figura 9.4**

Comparação da duração de ação dos benzodiazepínicos.

2. **Distúrbios do sono:** Poucos benzodiazepínicos são úteis como hipnóticos. Eles diminuem a latência para dormir e aumentam o estágio II do sono não REM (sem movimentos rápidos dos olhos, do inglês *rapid eyes movement*). O sono REM e o sono de ondas lentas são diminuídos. No tratamento da insônia, é importante o equilíbrio entre o efeito sedativo necessário na hora de deitar e a sedação residual ("ressaca") após o despertar. Os benzodiazepínicos comumente prescritos contra os distúrbios do sono incluem os de ação intermediária (*temazepam*) e os de curta ação (*triazolam*). O de longa ação (*flurazepam*) é raramente usado, devido a sua longa meia-vida, que pode resultar em sedação excessiva durante o dia e acúmulo do fármaco, especialmente em idosos. *Estazolam* e *quazepam* são considerados de ação intermediária e longa, respectivamente.

   a. **Temazepam:** Esse fármaco é útil em pacientes que acordam frequentemente. Contudo, como o efeito sedativo máximo ocorre de 1 a 3 horas após a dose oral, ele deve ser administrado de 1 a 2 horas antes da hora prevista para deitar.

   b. **Triazolam:** Enquanto o *temazepam* é útil contra a insônia causada pela incapacidade de permanecer dormindo, o *triazolam* é eficaz para tratar indivíduos que têm dificuldade em começar a dormir. Em poucos dias, desenvolve-se tolerância, e a retirada do fármaco, em geral, resulta em insônia de rebote. Por isso, este fármaco não é um dos mais indicados e é mais usado de modo intermitente. Em geral, os hipnóticos devem ser usados por tempo limitado, geralmente menos de 2 a 4 semanas.

3. **Amnésia:** Em geral, os fármacos de ação curta são empregados como pré-medicação para procedimentos desconfortáveis e que provocam ansiedade, como endoscopias e procedimentos odontológicos e angioplastia. Eles causam uma forma de sedação consciente, permitindo ao paciente atender certas instruções durante esses procedimentos. *Midazolam* é o benzodiazepínico usado para facilitar amnésia e causar sedação antes da anestesia.

4. **Convulsões:** *Clonazepam* é usado ocasionalmente como tratamento adjunto contra certos tipos de convulsões, e *lorazepam* e *diazepam* são fármacos de escolha no controle do estado epilético (ver Cap. 12). Devido à tolerância cruzada, *clordiazepóxido*, *clorazepato*, *diazepam, lorazepam* e *oxazepam* são úteis no tratamento agudo da abstinência do etanol, reduzindo o risco de convulsões associadas à abstinência.

5. **Distúrbios musculares:** O *diazepam* é útil no tratamento de espasmos dos músculos esqueléticos, como os que ocorrem no estiramento, e no tratamento da espasticidade devida a doenças degenerativas, como esclerose múltipla e paralisia cerebral.

## D. Farmacocinética

1. **Absorção e distribuição:** Os benzodiazepínicos são lipofílicos. São rápida e completamente absorvidos após administração oral, distribuem por todo organismo e entram no SNC.

2. **Duração de ação:** A meia-vida dos benzodiazepínicos é importante clinicamente, pois a duração da ação pode determinar a utilidade terapêutica. Os benzodiazepínicos podem ser divididos em grupos de curta, média e longa ação (Fig. 9.4). Os benzodiazepínicos

booksmedicos.org

de ação mais longa formam metabólitos ativos com meias-vidas longas. Contudo, com alguns benzodiazepínicos, a duração clínica da ação não se correlaciona com a meia-vida real (senão a dose de *diazepam* só poderia ser administrada em dias alternados, devido a seus metabólitos ativos). Isso pode ser devido à velocidade de dissociação do receptor no SNC e à subsequente redistribuição para os tecidos gordurosos e outras áreas.

3. **Destino:** A maioria dos benzodiazepínicos, incluindo o *clordiazepóxido* e o *diazepam*, é biotransformada pelo sistema microssomal hepático para compostos que também são ativos. Para esses benzodiazepínicos, a meia-vida aparente representa a soma das ações do fármaco principal e seus metabólitos. Os efeitos terminam não só por excreção, mas também por redistribuição. Os benzodiazepínicos são excretados na urina como glicuronídeos ou metabólitos oxidados. Todos os benzodiazepínicos atravessam a placenta e podem deprimir o SNC do neonato, se forem administrados antes do parto. O uso dos benzodiazepínicos não é recomendado durante a gestação. Os lactantes também podem ser expostos aos benzodiazepínicos pelo leite materno.

### E. Dependência

Pode-se desenvolver dependência física e psicológica aos benzodiazepínicos se doses elevadas forem administradas por longos períodos. Todos os benzodiazepínicos são fármacos controlados. A interrupção abrupta resulta em sintomas de abstinência, incluindo confusão, ansiedade, agitação, intranquilidade, insônia, tensão e (raramente) convulsões. Os benzodiazepínicos com meia-vida de eliminação curta, como o *triazolam*, induzem reações de abstinência mais abruptas e graves do que as observadas com os de eliminação mais lenta, como o *flurazepam* (Fig. 9.5).

### F. Efeitos adversos

Sedação e confusão são os efeitos adversos mais comuns dos benzodiazepínicos. Ocorre ataxia em doses elevadas, impedindo as atividades que exigem coordenação motora fina, como dirigir automóvel. Pode ocorrer comprometimento cognitivo (diminuição da evocação de memória e da retenção de novos conhecimentos) com o uso dos benzodiazepínicos. O *triazolam* com frequência apresenta rápido desenvolvimento de tolerância, insônia da madrugada e ansiedade durante o dia, bem como amnésia e confusão.

Os benzodiazepínicos devem ser usados cautelosamente em pacientes com doença hepática. Eles devem ser evitados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado agudo. Álcool e outros depressores do SNC potencializam seus efeitos hipnoticossedativos. Os benzodiazepínicos são, contudo, consideravelmente menos perigosos do que os ansiolíticos e hipnóticos mais antigos. Como resultado, as doses excessivas raramente são letais, a menos que outros depressores do SNC, como etanol, sejam ingeridos simultaneamente.

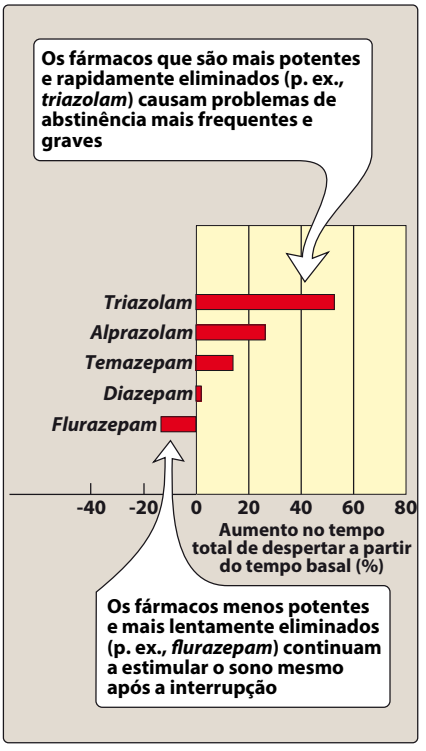



**Figura 9.5**
Frequência da insônia de rebote resultante da interrupção do tratamento com benzodiazepínicos.

## III. ANTAGONISTAS DE RECEPTOR BENZODIAZEPÍNICO

O *flumazenil* é um antagonista do receptor GABA que pode rapidamente reverter os efeitos dos benzodiazepínicos. O fármaco está disponível

booksmedicos.org

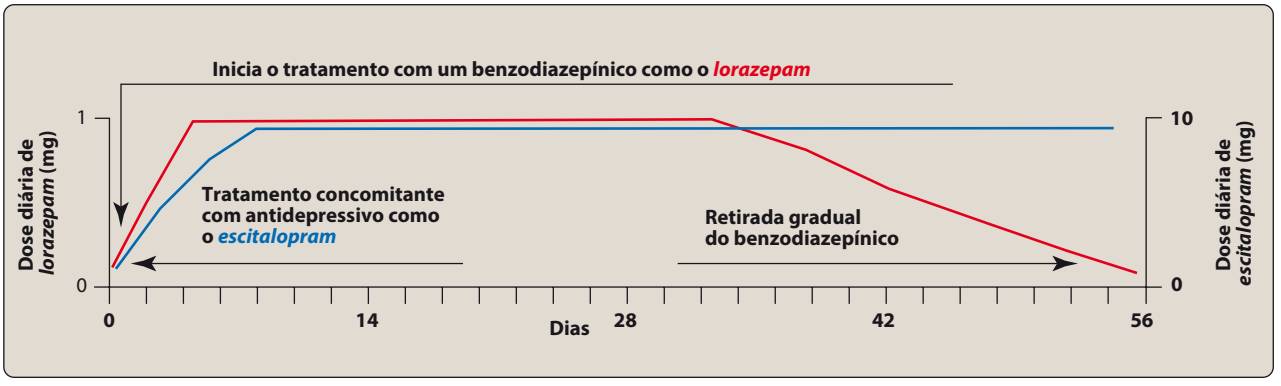



**Figura 9.6**

Orientação de tratamento da ansiedade persistente.

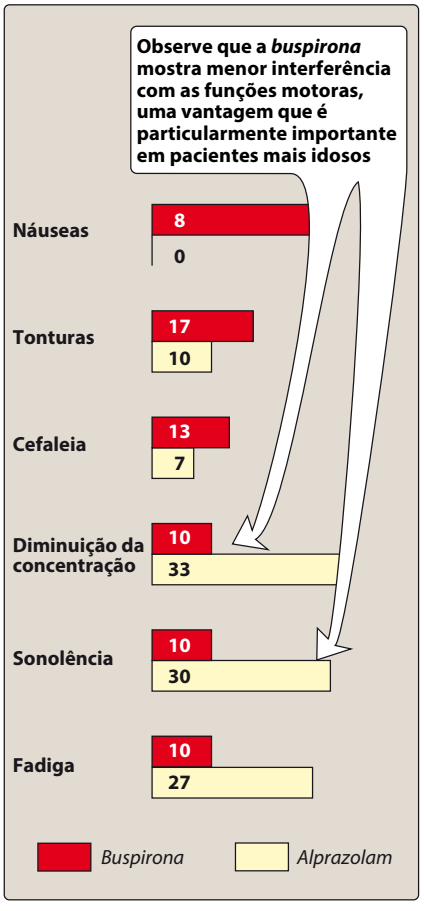



**Figura 9.7**

Comparação dos efeitos adversos comuns da *buspirona* e do *alprazolam*. Os resultados são expressos como porcentagem dos pacientes que mostram cada sintoma.

apenas para administração intravenosa (IV). O início de ação é rápido, mas a duração é curta, com meia-vida de cerca de uma hora. Administrações frequentes podem ser necessárias para manter a reversão dos benzodiazepínicos de longa ação. A administração de *flumazenil* pode precipitar abstinência em pacientes dependentes, ou causar convulsões se um benzodiazepínico está sendo usado para controlar atividade convulsiva. Convulsões também podem ocorrer se o paciente ingere junto com antidepressivo tricíclico ou antipsicótico. Os efeitos adversos mais comuns são tonturas, náusea, êmese e agitação.

## IV. OUTROS ANSIOLÍTICOS

### A. Antidepressivos

Vários antidepressivos são eficazes no tratamento da ansiedade crônica e devem ser considerados fármacos de primeira escolha, especialmente em pacientes com inclinação para dependência ou vício. Os ISCSs, como *escitalopram* ou *paroxetina*, ou os inibidores seletivos da captação de serotonina e norepinefrina (ISCSNs), como a *venlafaxina* ou *duloxetina*, podem ser usados sós ou prescritos em associação com uma dosagem baixa de benzodiazepínico durante as primeiras semanas de tratamento (Fig. 9.6). Após 4 a 6 semanas, quando o antidepressivo começa seu efeito ansiolítico, a dosagem de benzodiazepínico pode ser reduzida gradualmente. Os ISCSs ou ISCSNs têm menor potencial de gerar dependência física do que os benzodiazepínicos, tornando-se o tratamento de escolha contra o TAG. Ainda que apenas certos ISCSs ou ISCSNs tenham sido aprovados para o tratamento do TAG, a eficácia desses fármacos é provavelmente um efeito da classe. Assim, a escolha entre esses antidepressivos pode ser feita com base nos efeitos adversos e no custo. Em geral, o tratamento com antidepressivos e benzodiazepínicos contra os transtornos de ansiedade é necessário por longo período, de modo a manter a vantagem alcançada e evitar recaídas.

### B. Buspirona

A *buspirona* é útil no tratamento crônico do TAG e tem eficácia comparável à dos benzodiazepínicos. Esse fármaco tem início de ação lento

booksmedicos.org

e não é eficaz para tratamento de curta duração ou para estados de ansiedade agudos. As ações da *buspirona* parecem mediadas pelos receptores de serotonina (5-$HT_{1A}$), embora ela também tenha alguma afinidade pelos receptores $D_2$ da dopamina e 5-$HT_{2A}$ da serotonina. Assim, seu modo de ação difere do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos. Além disso, a *buspirona* não tem as propriedades anticonvulsivantes e miorrelaxantes dos benzodiazepínicos. A frequência dos efeitos adversos é baixa, sendo os mais comuns cefaleia, nervosismo, náuseas e tonturas. Sedação e disfunções cognitivas e psicomotoras são mínimas, e a dependência é improvável. A *buspirona* não potencializa a depressão do SNC pelo etanol. A Figura 9.7 compara alguns dos efeitos adversos comuns da *buspirona* com os do benzodiazepínico *alprazolam*.

## V. BARBITÚRICOS

Os barbitúricos foram, no passado, a base do tratamento usado para sedar o paciente ou para induzir e manter o sono. Com o tempo, foram amplamente substituídos pelos benzodiazepínicos, principalmente porque os barbitúricos induzem a tolerância e a dependência física e estão associados a sintomas de abstinência graves. Todos os barbitúricos são substâncias controladas. Certos barbitúricos, como o de ação muito curta *tiopental*, foram usados para induzir anestesia, mas são menos empregados atualmente devido aos novos fármacos com menos efeitos adversos.

### A. Mecanismo de ação

A ação hipnoticossedativa dos barbitúricos se deve à sua interação com os receptores $GABA_A$, potencializando a transmissão gabaérgica. O local de ligação dos barbitúricos no receptor GABA é diferente daquele dos benzodiazepínicos. Os barbitúricos potenciam a ação do GABA na entrada de cloreto no neurônio, prolongando o tempo de abertura do canal de cloreto. Além disso, os barbitúricos podem bloquear os receptores excitatórios glutamato. Concentrações anestésicas de *pentobarbital* também bloqueiam os canais de sódio de alta frequência. Todas essas ações moleculares diminuem a atividade neuronal.

### B. Ações

Os barbitúricos são classificados de acordo com sua duração da ação (Fig. 9.8). Por exemplo, o *tiopental*, de ação ultracurta, atua dentro de segundos e tem uma duração de cerca de 30 minutos. Em contraste, o *fenobarbital* tem duração de ação maior que um dia. *Pentobarbital*, *secobarbital*, *amobarbital* e *butalbital* são barbitúricos de ação curta.

1. **Depressão do SNC:** Em doses baixas, os barbitúricos produzem sedação (têm um efeito calmante e reduzem a excitação). Em doses crescentes, eles causam hipnose, seguida de anestesia (perda das sensações) e, finalmente, coma e morte. Assim, qualquer grau de depressão do SNC é possível, dependendo da dosagem. Os barbitúricos não aumentam o limiar da dor e não têm propriedades analgésicas; eles podem inclusive exacerbar a dor. O seu uso crônico leva à tolerância.

2. **Depressão respiratória:** Os barbitúricos suprimem as respostas à hipóxia e aos quimiorreceptores ao dióxido de carbono ($CO_2$). A dosagem excessiva é seguida de depressão respiratória e morte.

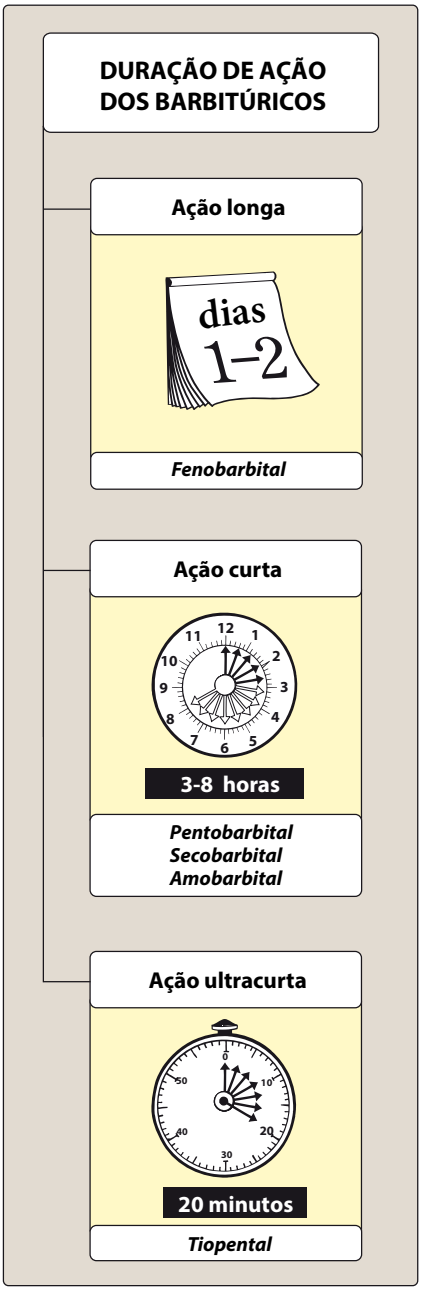



**Figura 9.8**
Barbitúricos classificados de acordo com sua duração de ação.

booksmedicos.org

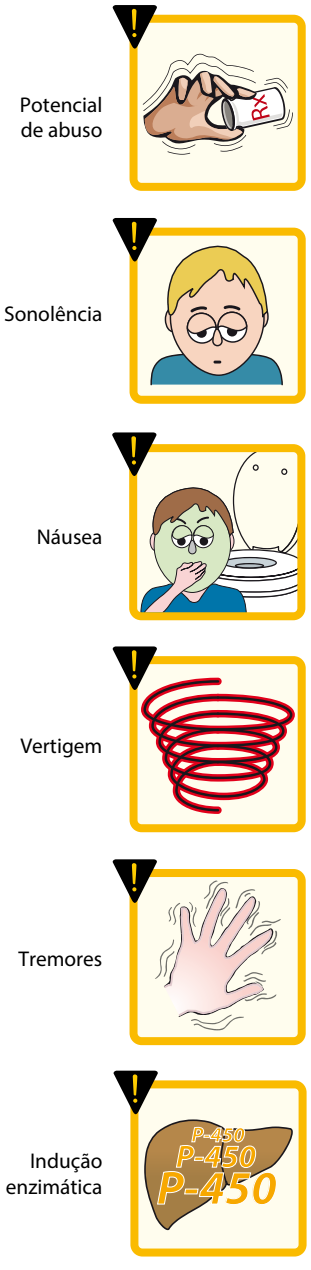



**Figura 9.9**
Efeitos adversos dos barbitúricos.

## C. Usos terapêuticos

1. **Anestésico:** Os barbitúricos de ação ultracurta, como o *tiopental,* são usados por via IV para induzir anestesia, mas foram amplamente substituídos por outros fármacos.

2. **Anticonvulsivante:** O *fenobarbital* tem atividade anticonvulsiva específica que se diferencia da depressão inespecífica do SNC. Ele é usado por longos períodos no controle das convulsões tônico-clônicas. Contudo, o *fenobarbital* pode deprimir o desenvolvimento cognitivo em crianças e diminuir o desempenho cognitivo em adultos; portanto, deve ser usado apenas se outros tratamentos falharem. De modo similar, o *fenobarbital* pode ser usado no tratamento do estado epilético refratário.

3. **Hipnoticossedativo:** Os barbitúricos são usados como sedativos leves para aliviar ansiedade, tensão nervosa e insônia. Quando usados como hipnóticos, eles suprimem o sono REM mais do que outros estágios. Contudo, o uso dos barbitúricos contra insônia de modo geral não é mais aceito, devido aos efeitos adversos e ao potencial para tolerância. *Butalbital* é usado comumente em produtos associados (com *paracetamol* e *cafeína* ou com ácido acetilsalicílico e *cafeína*), como sedativo para ajudar no manejo de cefaleias por tensão ou enxaquecas.

## D. Farmacocinética

Os barbitúricos são bem absorvidos por administração oral e distribuem por todo o organismo. Todos os barbitúricos se redistribuem do SNC para as áreas esplâncnicas, para o músculo esquelético e, finalmente, para o tecido adiposo. Esse movimento é importante por causar a curta duração de ação do *tiopental* e derivados de ação curta similar. Os barbitúricos atravessam facilmente a placenta e podem deprimir o feto. Eles são biotransformados no fígado, e os metabólitos inativos são excretados na urina.

## E. Efeitos adversos

Os barbitúricos causam sonolência, dificuldade de concentração e preguiça mental e física (Fig. 9.9). Os efeitos depressores do SNC são potencializados com os do etanol.

Dosagens hipnóticas dos barbitúricos provocam "ressaca" que compromete a capacidade do paciente de atuar normalmente durante várias horas depois do despertar. Às vezes, ocorrem náuseas e tonturas. Os barbitúricos induzem as enzimas microssomais citocromo P450 (CYP450) hepáticas. Por isso, a administração crônica diminui a ação de vários fármacos que são biotransformados pelo sistema CYP450. Os barbitúricos são contraindicados em pacientes portadores de porfiria intermitente aguda. A retirada abrupta dos barbitúricos pode causar tremores, ansiedade, fraqueza, intranquilidade, náuseas e êmese, convulsões, delírio e parada cardíaca. A abstinência é muito mais grave do que aquela associada ao opioide e pode resultar em morte. Morte também pode ocorrer por dosagem excessiva. Intensa depressão respiratória está associada à depressão cardiovascular central e resulta em uma condição similar ao choque, com respiração superficial e

booksmedicos.org

infrequente. O tratamento inclui cuidados de apoio e descontaminação gástrica se a ingestão tiver sido recente.

## VI. OUTROS HIPNÓTICOS

### A. Zolpidem

O hipnótico *zolpidem* não é relacionado aos benzodiazepínicos estruturalmente, mas se fixa seletivamente ao receptor benzodiazepínico do subtipo $BZ_1$. O *zolpidem* não tem propriedades anticonvulsivantes ou miorrelaxantes. Ele apresenta poucos efeitos de abstinência e provoca insônia de rebote mínima. Com o uso prolongado, ocorre pouca tolerância. O *zolpidem* é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal (TGI), tem rápido início de ação e meia-vida de eliminação curta (cerca de 2-3 horas). Produz efeito hipnótico por cerca de 5 horas (Fig. 9.10). (Nota: também estão disponíveis um *spray* lingual e uma formulação de liberação prolongada. O comprimido sublingual é a formulação que pode ser usada para o despertar no meio da noite.) O *zolpidem* sofre oxidação hepática a produtos inativos, pelo sistema CYP450. Assim, fármacos como a *rifampicina*, que induzem esse sistema enzimático, encurtam a meia-vida do *zolpidem*, e fármacos que inibem a ioenzima CYP3A4 podem aumentar a sua meia-vida. Os efeitos adversos do *zolpidem* incluem pesadelos, agitação, amnésia anterógrada, cefaleia, distúrbios gastrintestinais, tonturas e sonolência diurna. Diferentemente dos benzodiazepínicos, nas dosagens hipnóticas usuais, os fármacos não benzodiazepínicos *zolpidem*, *zaleplona* e *eszopiclona* não alteram significativamente os vários estágios do sono e, assim, costumam ser os hipnóticos preferidos. Isso pode ser devido à sua relativa seletividade pelo receptor $BZ_1$. Os três fármacos são substâncias controladas.

### B. Zaleplona

*Zaleplona* é um hipnótico não benzodiazepínico oral similar ao *zolpidem*; contudo, a *zaleplona* causa menos efeitos residuais nas funções psicomotoras e cognitivas em comparação ao *zolpidem* ou aos benzodiazepínicos. Isso pode ser devido à sua rápida eliminação, com uma meia-vida de cerca de 1 hora. A *zaleplona* é biotransformado pelo CYP3A4.

### C. Eszopiclona

*Eszopiclona* é um hipnótico não benzodiazepínico oral que também atua no receptor $BZ_1$. Revelou-se eficaz contra insônia por até 6 meses. É rapidamente absorvido (tempo para o pico de 1 hora), extensamente biotransformado por oxidação e desmetilação pelo sistema CYP450 e excretado principalmente na urina. A sua meia-vida de eliminação é de cerca de 6 horas. Os efeitos adversos da *eszopiclona* incluem ansiedade, xerostomia, cefaleia, edema periférico, sonolência e gosto desagradável.

### D. Ramelteona

A *ramelteona* é um agonista seletivo dos subtipos de receptores de melatonina $MT_1$ e $MT_2$. A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal que auxilia na manutenção do ritmo circadiano subjacente

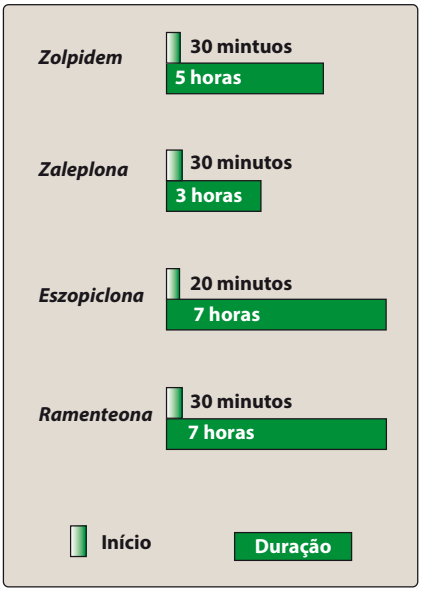



**Figura 9.10**
Início e duração de ação dos não benzodiazepínicos comumente usados como fármacos hipnóticos.

booksmedicos.org

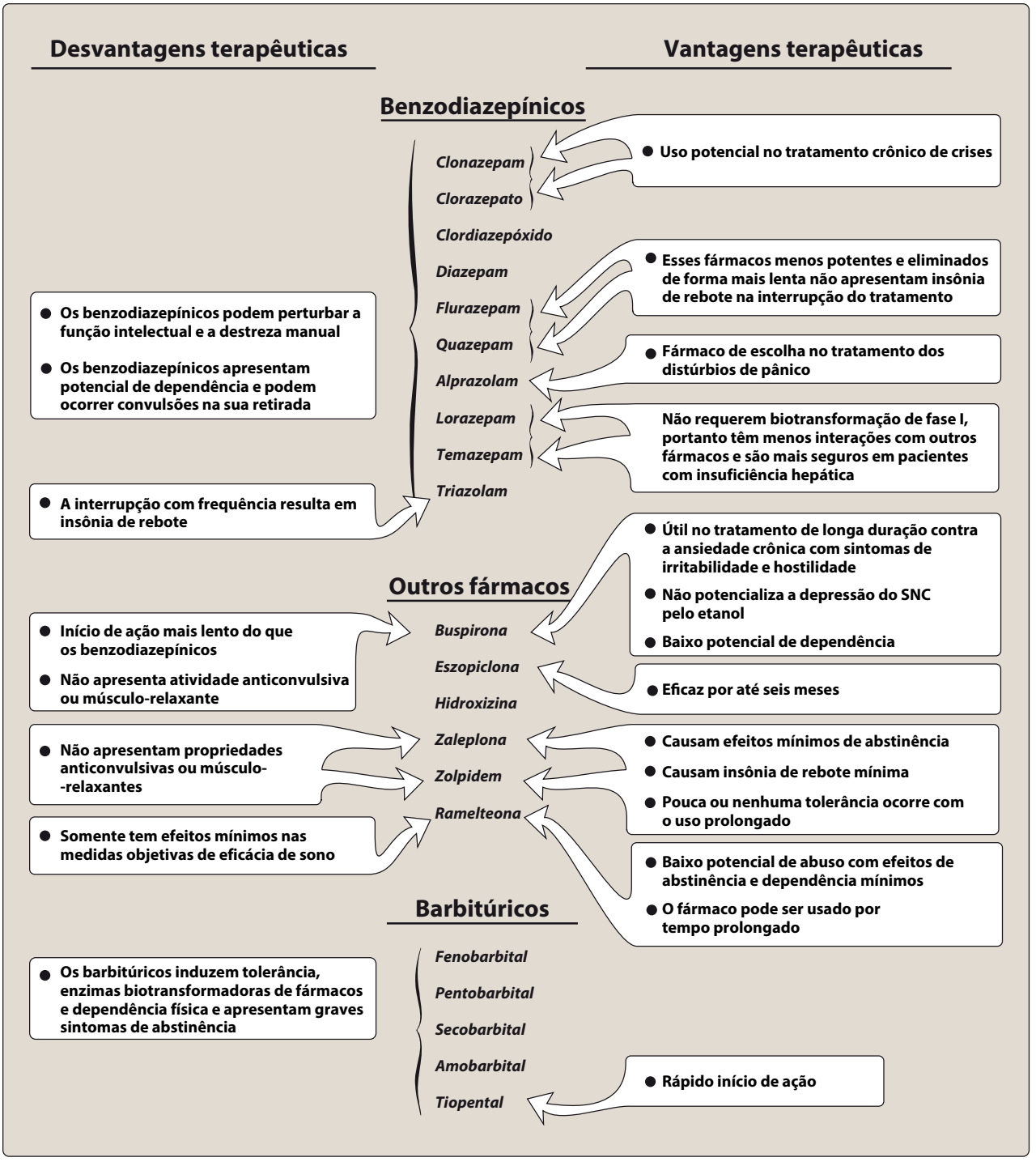



**Figura 9.11**

Vantagens e desvantagens terapêuticas de alguns fármacos ansiolíticos e hipnóticos.
SNC, sistema nervoso central.

ao ciclo sono-vigília normal. A indução e a promoção do sono parecem devidas à estimulação dos receptores $MT_1$ e $MT_2$ pela *ramelteona.* Ela é indicada para o tratamento da insônia caracterizada pela dificuldade de "começar" a dormir (aumento da latência até dormir). Tem potencial de

booksmedicos.org

abuso mínimo e não foi observada evidência de dependência ou efeito de abstinência. Por isso, a *ramelteona* pode ser administrada por longos períodos. Os efeitos adversos incluem tonturas, fadiga e sonolência. A *ramelteona* pode aumentar os níveis de prolactina.

### E. Anti-histamínicos

Alguns anti-histamínicos com propriedades sedativas, como *difenidramina*, *hidroxizina* e *doxilamina*, são eficazes no tratamento dos tipos leves de insônia situacional. Contudo, eles têm efeitos indesejados (como os efeitos anticolinérgicos) que os tornam menos úteis do que os benzodiazepínicos e os não benzodiazepínicos. Alguns anti-histamínicos sedativos são comercializados em numerosos produtos de venda livre.

### F. Antidepressivos

O uso de antidepressivos sedativos com forte perfil anti-histamínico ocorre há décadas. A *doxepina*, um tricíclico antigo com ação antidepressiva e ansiolítica por ISCSN, foi aprovada recentemente para o tratamento da insônia em doses baixas. Outros antidepressivos, como *trazodona*, *mirtazapina* e outros antidepressivos tricíclicos antigos com forte propriedade anti-histamínica, são usados extrabula no tratamento da insônia (ver Cap. 10).

A Figura 9.11 resume as desvantagens e as vantagens terapêuticas de alguns dos fármacos ansiolíticos e hipnóticos.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

9.1 Qual das seguintes afirmativas está correta com relação aos benzodiazepínicos?

A. Os benzodiazepínicos abrem diretamente os canais de cloreto.
B. Os benzodiazepínicos têm efeito analgésico.
C. A melhora clínica da ansiedade exige de 2 a 4 semanas de tratamento com benzodiazepínicos.
D. Todos os benzodiazepínicos têm algum efeito sedativo.
E. Os benzodiazepínicos, como outros depressores do SNC, facilmente provocam anestesia geral.

Resposta correta = D. Embora todos os benzodiazepínicos possam causar sedação, os fármacos denominados "benzodiazepínicos" na Figura 9.1 são usados no tratamento de distúrbios do sono. Os benzodiazepínicos aumentam a ligação do $GABA_A$ ao seu receptor, que aumenta a permeabilidade ao cloreto. Os benzodiazepínicos não aliviam a dor, mas podem reduzir a ansiedade associada à dor. Diferentemente dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da MAO, os benzodiazepínicos são eficazes poucas horas após a administração. Os benzodiazepínicos não produzem anestesia geral e são, por isso, fármacos relativamente seguros e com elevado índice terapêutico.

9.2 Qual dos seguintes fármacos é um hipnótico de ação curta?

A. *Fenobarbital.*
B. *Diazepam.*
C. *Clordiazepóxido.*
D. *Triazolam.*
E. *Flurazepam.*

Resposta correta = D. O *triazolam* é um fármaco de ação curta. Ele promove pouca sedação durante o dia. Os outros fármacos citados não são de ação curta.

booksmedicos.org

9.3 Qual das seguintes afirmações é correta com relação aos ansiolíticos e hipnóticos?

A. O *fenobarbital* tem propriedades analgésicas.
B. O *diazepam* e o *fenobarbital* induzem o sistema enzimático P450.
C. O *fenobarbital* é útil no tratamento da porfiria intermitente aguda.
D. O *fenobarbital* induz depressão respiratória, que é potencializada pelo consumo de etanol.
E. A *buspirona* tem ações similares às dos benzodiazepínicos.

Resposta correta = D. *Barbitúrico* e *etanol* são uma associação potencialmente letal. O *fenobarbital* é incapaz de alterar o limiar da dor. Com relação à afirmativa B, somente o *fenobarbital* induz a síntese do sistema metabolizador CYP450 hepático. O *fenobarbital* é contraindicado no tratamento da porfiria intermitente aguda. A *buspirona* não tem as propriedades anticonvulsivantes ou miorrelaxantes dos benzodiazepínicos e causa sedação mínima.

9.4 Um homem de 45 anos ferido em um acidente de automóvel é trazido ao pronto-socorro. A alcoolemia na admissão é de 275 mg/dL. Os registros hospitalares revelam internação prévia devido a convulsões relacionadas com etanol. Sua esposa confirma que ele andou bebendo muito nas últimas 3 semanas. Que tratamento deve ser iniciado se o paciente tiver síndrome de abstinência?

A. Nenhum.
B. *Lorazepam.*
C. *Pentobarbital.*
D. *Fenitoína.*
E. *Buspirona.*

Resposta correta = B. É importante tratar as convulsões associadas à abstinência do etanol. Os benzodiazepínicos, como *clordiazepóxido*, *diazepam* ou *lorazepam* (este de curta ação), são eficazes para controlar esse problema. Eles são menos sedativos do que o *pentobarbital* ou a *fenitoína*.

9.5 Qual dos seguintes fármacos é um hipnótico de ação curta e melhor para a indução do sono do que para sua manutenção?

A. *Temazepam.*
B. *Flurazepam.*
C. *Zaleplona.*
D. *Buspirona.*
E. *Escitalopram.*

Resposta correta = C. Dentre os fármacos citados, a *zaleplona* tem a menor meia-vida e duração de ação. *Buspirona* e *escitalopram* não são eficazes como hipnóticos. *Temazepam* e *flurazepam* tem durações de ação mais longas e diminuem o acordar noturno, mas têm maior risco de sedação durante o dia e efeito ressaca comparado com o da *zaleprona*.

9.6 Qual dos seguintes fármacos tem efeito ansiolítico rápido e é o mais indicado para controlar a ansiedade aguda?

A. *Buspirona.*
B. *Venlafaxina.*
C. *Lorazepam.*
D. *Escitalopram.*
E. *Duloxetina.*

Resposta correta = C. Os benzodiazepínicos têm eficácia contra ansiedade na primeira dosificação, enquanto os outros fármacos necessitam de 2 a 8 semanas para produzir melhora significativa.

9.7 Qual dos seguintes hipnoticossedativos é agonista do receptor de melatonina como mecanismo de indução do sono?

A. *Zolpidem.*
B. *Eszopiclona.*
C. *Estazolam.*
D. *Ramelteona.*
E. *Difenidramina.*

Resposta correta = D. Dentre os fármacos citados, a *ramelteona* é o único agonista do receptor da melatonina que promove o sono, especialmente sonos interrompidos. *Zolpidem*, *eszopiclona* e *estazolam* utilizam o receptor benzodiazepínico, e a *difenidramina* é um antagonista do receptor da histamina.

9.8 Todos os seguintes fármacos para tratar insônia são fármacos controlados e podem ter risco de viciar ou criar dependência, EXCETO:

A. *Zaleplona.*
B. *Flurazepam.*
C. *Doxepina.*
D. *Zolpidem.*
E. *Triazolam.*

Resposta correta = C. Considera-se que somente a *doxepina*, um fármaco tricíclico com propriedades anti-histamínicas, não tem risco de viciar ou criar dependência, enquanto todos os demais citados são classificados na lista IV do Drug Enforcement Administration (DEA, EUA), que inclui fármacos com algum risco para viciar ou criar dependência, especialmente se forem usados por longos períodos.

booksmedicos.org

9.9 Todos os seguintes fármacos podem causar comprometimento cognitivo, incluindo problemas de memória, quando usados nas doses recomendadas, EXCETO:

A. *Difenidramina.*
B. *Zolpidem.*
C. *Alprazolam.*
D. *Fenobarbital.*
E. *Ramelteona.*

Resposta correta = E. Todos os fármacos listados, exceto a *ramelteona*, são associados com comprometimento cognitivo, incluindo prejuízo à memória. A *difenidramina* possivelmente causa seus problemas cognitivos por seus efeitos anticolinérgicos e anti-histaminérgicos. *Zolpidem*, *alprazolam* e *fenobarbital* são bem conhecidos como causadores de prejuízo cognitivo, incluindo amnésia anterógrada. A *ramelteona* tem dados de segurança que estendem por 6 meses e é um hipnótico não controlado que atua como agonista no receptor da melatonina. Considera-se que não apresenta risco de comprometimento cognitivo quando comparada com os demais fármacos listados.

9.10 Qual dos seguintes fármacos é o melhor para ser usado na unidade de emergência para pacientes suspeitos de ter recebido ou ingerido dose excessiva de benzodiazepínico?

A. *Diazepam.*
B. *Ramelteona.*
C. *Flumazenil.*
D. *Doxepina.*
E. *Naloxona.*

Resposta correta = C. O *flumazenil* só é indicado para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos antagonizando no receptor de benzodiazepínico. Deve ser usado com cautela devido ao risco de convulsões se o paciente está recebendo benzodiazepínico por muito tempo ou se a dosagem excessiva foi feita com mistura de fármacos. O *naloxona* é um antagonista do receptor opioide. Os outros fármacos não são eficazes em reverter os efeitos dos benzodiazepínicos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 10

# Antidepressivos

Jose A. Rey

## I. RESUMO

Os sintomas da depressão são sensação de tristeza e desesperança, bem como incapacidade de sentir prazer em atividades usuais, alterações nos padrões de sono e apetite, perda de vigor e pensamentos suicidas. A mania é caracterizada pelo comportamento oposto, ou seja, entusiasmo, raiva, pensamentos e fala rápidos, extrema autoconfiança e diminuição de autocrítica. Este capítulo oferece uma visão geral dos fármacos usados no tratamento da depressão e da mania.

## II. MECANISMOS DOS ANTIDEPRESSIVOS

A maioria dos fármacos antidepressivos úteis clinicamente (Fig. 10.1) potencializa, direta ou indiretamente, as ações da norepinefrina e/ou da serotonina (5-HT) no cérebro. Isso, juntamente com outras evidências, levou à teoria das aminas biogênicas, que propõe que a depressão se deve às deficiências das monoaminas, como norepinefrina e serotonina, em certos locais-chave do cérebro. Já a mania seria causada por produção excessiva desses neurotransmissores. Contudo, trata-se de uma teoria muito simplista, que não explica por que os efeitos farmacológicos de qualquer antidepressivo e antimania na neurotransmissão ocorrem imediatamente, ao passo que a evolução temporal para a resposta terapêutica precisa de várias semanas. Isso sugere que a diminuição da captação dos neurotransmissores é apenas o efeito inicial do fármaco, que pode não ser diretamente responsável pelos efeitos antidepressivos.

## III. INIBIDORES SELETIVOS DA CAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Os inibidores seletivos da captação de serotonina (ISCSs) são um grupo de fármacos antidepressivos que inibem especificamente a captação da serotonina, apresentando uma seletividade de 300 a 3.000 vezes maior para o transportador de serotonina do que para o de norepinefrina. Isso contrasta

| INIBIDORES SELETIVOS DA CAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISCS) |
|---|
| *Citalopram* |
| *Escitalopram* |
| *Fluoxetina* |
| *Fluvoxamina* |
| *Paroxetina* |
| *Sertralina* |
| **INIBIDORES DA CAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NOREPINEFRINA (ICSN)** |
| *Desvenlafaxina* |
| *Duloxetina* |
| *Levomilnaciprana* |
| *Venlafaxina* |
| **ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS** |
| *Bupropiona* |
| *Mirtazapina* |
| *Nefazodona* |
| *Trazodona* |
| *Vilazodona* |
| *Vortioxetina* |
| **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)** |
| *Amitriptilina* |
| *Amoxapina* |
| *Clomipramina* |
| *Desipramina* |
| *Doxepina* |
| *Imipramina* |
| *Maprotilina* |
| *Nortriptilina* |
| *Protriptilina* |
| *Trimipramina* |
| **INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO)** |
| *Fenelzina* |
| *Isocarboxazida* |
| *Selegilina* |
| *Tranilcipromina* |

**Figura 10.1**

Resumo dos antidepressivos. *(Continua)*

booksmedicos.org

| PARA TRATAR DISTÚRBIOS BIPOLARES E MANIA |
|---|
| *Ácido valproico* |
| *Carbamazepina* |
| *Lamotrigina* |
| *Lítio* |

**Figura 10.1** *(Continuação)*
Resumo dos antidepressivos.

| FÁRMACO | INIBIÇÃO DA CAPTAÇÃO | |
|---|---|---|
| | Norepinefrina | Serotonina |
| **Inibidores seletivos da captação de serotonina** | | |
| ***Fluoxetina*** | ***0*** | ++++ |
| **Inibidores da captação de norepinefrina e serotonina** | | |
| ***Venlafaxina*** | ++* | ++++ |
| ***Duloxetina*** | ++++ | ++++ |
| **Antidepressivo tricíclico** | | |
| ***Imipramina*** | ++++ | +++ |
| ***Nortriptilina*** | ++++ | ++ |

**Figura 10.2**
Especificidade relativa pelos receptores de alguns fármacos antidepressivos.
*A *venlafaxina* inibe a captação da norepinefrina apenas em doses altas.
++++, afinidade muito forte; +++, afinidade forte; ++, afinidade moderada; +, afinidade fraca; 0, pouca ou nenhuma afinidade.

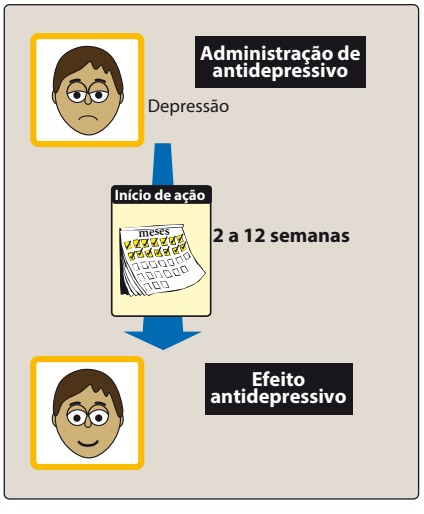



**Figura 10.3**
O efeito terapêutico dos principais antidepressivos inicia-se após várias semanas.

com os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da captação de serotonina e norepinefrina (ICSN), que inibem a captação de norepinefrina e de serotonina não seletivamente (Fig. 10.2). Além disso, os ISCSs têm escassa atividade bloqueadora em receptores muscarínicos, α-adrenérgicos e $H_1$-histamínicos. Portanto, os efeitos adversos comuns associados aos ADTs, como hipotensão ortostática, sedação, xerostomia e visão turva, não são observados comumente com os ISCSs. Como têm efeitos adversos diferentes e são relativamente seguros, mesmo em dosagens excessivas, os ISCSs substituíram os ADTs e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) como fármacos de escolha no tratamento da depressão. Os ISCSs incluem *fluoxetina*, *citalopram*, *escitalopram*, *fluvoxamina*, *paroxetina* e *sertralina*. O *escitalopram* é o S-enantiômero puro do *citalopram*.

## A. Ações

Os ISCSs bloqueiam a captação de serotonina, levando ao aumento da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica. Os antidepressivos, incluindo os ISCSs, em geral precisam de 2 semanas para produzir melhora significativa no humor, e o benefício máximo pode demorar até 12 semanas ou mais (Fig. 10.3). Os pacientes que não respondem a um antidepressivo podem responder a outro, e aproximadamente 80% ou mais respondem a pelo menos um antidepressivo.

## B. Usos terapêuticos

A indicação primária dos ISCSs é a depressão, para a qual eles são tão eficazes quanto os ADTs. Vários outros transtornos psiquiátricos também respondem favoravelmente aos ISCSs, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, de pânico, de ansiedade generalizada, de estresse pós-traumático, de ansiedade social, além de transtorno disfórico pré-menstrual e bulimia nervosa (para a qual apenas a *fluoxetina* está aprovada).

## C. Farmacocinética

Todos os ISCSs são bem absorvidos após administração oral. Os picos séricos ocorrem em média entre 2 e 8 horas. Alimentos têm pouca influência na absorção (exceto com a *sertralina*, cuja absorção aumenta com a alimentação). A maioria dos ISCSs tem meia-vida entre 16 e 36 horas. Ocorre extensa biotransformação pelo citocromo P450 (CYP450) e conjugação com glicuronídeo ou sulfato. A *fluoxetina* difere dos outros fármacos da classe por ter uma meia-vida muito longa (50 h), e a meia-vida do metabólito ativo, S-norfluoxetina, é ainda mais longa, beirando os 10 dias. Está disponível como preparação de liberação prolongada, permitindo uma dosificação semanal. A *fluoxetina* e a *paroxetina* são potentes inibidores da isoenzima CYP450 (CYP2D6), responsável pela eliminação dos fármacos ADTs, antipsicóticos e alguns antiarrítmicos e β-antagonistas adrenérgicos. Outras isoenzimas CYP450 (CYP2C9/19, CYP3A4, CYP1A2) estão envolvidas com a biotransformação do ISCS e podem também ser inibidas em vários graus pelos ISCSs. As dosagens de todos esses fármacos devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência hepática.

## D. Efeitos adversos

Embora se considere que os ISCSs tenham efeitos adversos menos graves do que os ADTs e os IMAOs, eles não são isentos de efeitos adversos, como cefaleia, sudoração, ansiedade e agitação, efeitos gastrintestinais (GI) (náuseas, êmese e diarreia), fraqueza e cansaço,

booksmedicos.org

disfunções sexuais, alterações de massa corporal, distúrbios do sono (insônia e sonolência) e interações farmacológicas potenciais mencionadas (Fig. 10.4). Além disso, os ISCSs são associados com hiponatremia, especialmente em pacientes idosos e naqueles cuja volemia esteja diminuída ou que estejam fazendo uso de diuréticos.

1. **Distúrbios do sono:** A *paroxetina* e a *fluvoxamina* em geral são mais sedativas do que estimulantes e podem ser úteis em pacientes que têm dificuldade em dormir. Por outro lado, pacientes que se sentem cansados ou se queixam de sonolência excessiva podem se beneficiar de um dos antidepressivos ISCSs mais estimulantes, como a *fluoxetina* e a *sertralina*.

2. **Disfunções sexuais:** Disfunções sexuais, incluindo perda de libido, ejaculação retardada e anosgarmia, são comuns com os ISCSs. Uma opção para lidar com as disfunções sexuais induzidas pelos ISCSs é trocar o antidepressivo por outro com menos efeitos adversos sexuais, como a *bupropiona* ou a *mirtazapina*. Alternativamente, a dosagem pode ser diminuída.

3. **Uso em crianças e adolescentes:** Os antidepressivos devem ser usados com cautela em crianças e adolescentes, pois cerca de uma a cada 50 crianças torna-se suicida em consequência do tratamento com ISCS. Pacientes pediátricos devem ser observados quanto ao agravamento da depressão e a pensamentos suicidas com o início ou mudança de dosagem de qualquer antidepressivo. *Fluoxetina*, *sertralina* e *fluvoxamina* estão aprovados para uso em crianças no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo; *fluoxetina* e *escitalopram* estão aprovados para tratar a depressão infantil.

4. **Superdosagem:** Doses excessivas de ISCS em geral não causam arritmias cardíacas, com exceção do *citalopram*, que pode causar prolongamento do intervalo QT. (Nota: os ADTs têm risco significativo de causar arritmias em doses excessivas.) Convulsões são possíveis porque todos os antidepressivos podem baixar o limiar convulsivo. Todos os ISCSs têm potencial de causar síndrome serotonínica, especialmente se forem usados em presença de IMAO ou outro fármaco fortemente serotoninérgico. Essa síndrome inclui sinais como hipertermia, rigidez muscular, sudoração, mioclonia (abalos musculares clônicos) e alterações no estado mental e nos sinais vitais.

5. **Síndrome da interrupção:** Todos os ISCSs têm potencial de causar a síndrome de interrupção, particularmente os fármacos com meias-vidas mais curtas e metabólitos inativos. A *fluoxetina* tem o menor risco de causar a síndrome de interrupção ISCS, devido à sua meia-vida mais longa e ao metabólito ativo. Os possíveis sinais e sintomas da síndrome de interrupção de ISCS incluem cefaleia, mal-estar e sintomas de gripe, agitação e irritabilidade, nervosismo e alterações no padrão de sono.

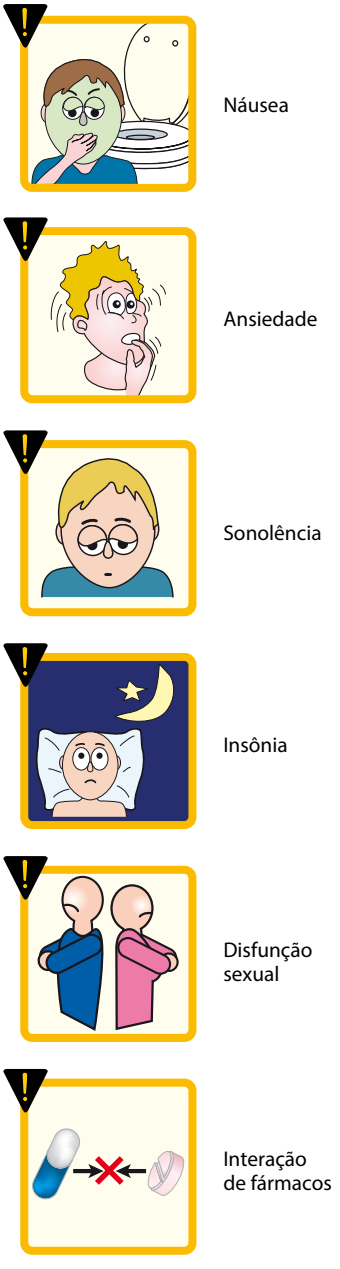



**Figura 10.4**
Alguns dos efeitos adversos comumente observados com o uso dos ISCSs.

## IV. INIBIDORES DA CAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NOREPINEFRINA

*Venlafaxina*, *desvenlafaxina*, *levomilnaciprana* e *duloxetina* inibem a captação de serotonina e norepinefrina (Fig. 10.5). Esses fármacos, denominados

booksmedicos.org

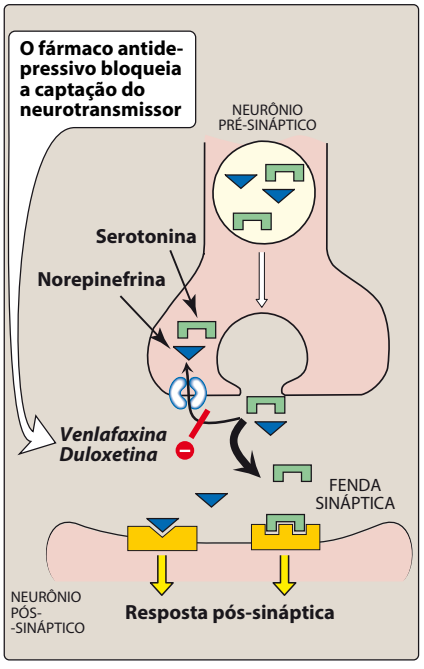



**Figura 10.5**
Mecanismo de ação proposto para os antidepressivos ICSNs.

ICSNs, podem ser eficazes no tratamento de depressão em pacientes nos quais os ISCSs foram ineficazes. Além disso, a depressão com frequência é acompanhada de sintomas dolorosos crônicos, como dor lombar e dor muscular, contra os quais os ISCSs são relativamente ineficazes. Essas dores são, em parte, moduladas por vias de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso central (SNC). Tanto os ICSNs como os ADTs, com sua inibição da captação de serotonina e de norepinefrina, são eficazes algumas vezes para aliviar a dor associada com a neuropatia diabética periférica, a neuralgia pós-herpética, a fibromialgia e a dor lombar. Os ICSNs, ao contrário dos ADTs, têm pouca atividade em receptores adrenérgicos $\alpha$, muscarínicos ou histamínicos e, assim, têm menos efeitos adversos mediados por esses receptores do que os ADTs. Os ICSNs podem causar síndrome de interrupção se o tratamento for suspenso de modo súbito.

### A. Venlafaxina e desvenlafaxina

A *venlafaxina* é um potente inibidor da captação de serotonina e, em dosagens médias e altas, é inibidor da captação de norepinefrina. A *venlafaxina* produz inibição mínima das isoenzimas CYP450 e é substrato da isoenzima CYP2D6. A *desvenlafaxina* é o metabólito ativo, desmetilado da *venlafaxina*. Os efeitos adversos mais comuns da *venlafaxina* são náuseas, cefaleia, disfunções sexuais, tonturas, insônia, sedação e constipação. Em doses elevadas, pode ocorrer aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. A atividade clínica e o perfil de efeitos adversos da *desvenlafaxina* são similares aos da *venlafaxina.*

### B. Duloxetina

A *duloxetina* inibe a captação de serotonina e norepinefrina em todas as dosagens. Ela é extensamente biotransformada no fígado em metabólitos inativos e deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática. Efeitos adversos GI são comuns com a *duloxetina*, incluindo náuseas, xerostomia e constipação. Insônia, tonturas, sonolência, sudoração e disfunção sexual também são observadas. A *duloxetina* pode aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca. Ela é um inibidor moderado da isoenzima CYP2D6 e pode aumentar a concentração de fármacos biotransformados por essa via, como os antipsicóticos.

### C. Levomilnaciprana

*Levomilnaciprana* é um enantiômero do *milnaciprana* (um ICSN antigo usado contra a depressão na Europa e contra a fibromialgia nos EUA). O perfil de efeitos adversos é similar ao dos demais ICSNs. É biotransformado primariamente pela CYP3A4 e, assim, a atividade pode ser alterada por indutores ou inibidores desse sistema enzimático.

## V. ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

Os antidepressivos atípicos são um grupo misto de fármacos que têm ação em vários locais diferentes. O grupo inclui *bupropiona*, *mirtazapina*, *nefazodona*, *trazodona*, *vilazodona* e *vortioxetina*.

### A. Bupropiona

Este fármaco é um inibidor da captação de dopamina e norepinefina fraco, aliviando os sintomas de depressão. A *bupropiona* também é útil para diminuir a fissura por alguma substância e atenuar os sintomas de

booksmedicos.org

abstinência da *nicotina* em pacientes que tentam parar de fumar. Os efeitos adversos podem incluir boca seca, sudoração, nervosismo, tremores e um aumento dose-dependente do risco de convulsões. A incidência de disfunções sexuais é baixa. A *bupropiona* é biotransformada pela CYP2B6, e o risco de interações entre fármacos é relativamente baixo, considerando que poucas substâncias inibiem ou induzem essa enzima. Contudo, a *bupropiona* pode inibir a CYP2D6 e, assim, aumentar a exposição a substratos dessa isoenzima. O uso da *bupropiona* deve ser evitado em pacientes sob risco de convulsões ou naqueles que sofrem de transtornos de alimentação, como bulimia.

### B. Mirtazapina

*Mirtazapina* aumenta a neurotransmissão de serotonina e norepinefrina, servindo como antagonista nos receptores pré-sinápticos $\alpha_2$. Além disso, parte da atividade antidepressiva pode ser relacionada ao antagonismo de receptores 5-$HT_2$. Esse fármaco é sedativo devido à sua potente atividade anti-histamínica, mas não causa os efeitos adversos antimuscarínicos dos ADTs, nem interfere na função sexual, como os ISCSs. Frequentemente, ocorre aumento do apetite e da massa corporal (Fig. 10.6). A *mirtazapina* é acentuadamente sedativa, o que pode ser uma vantagem em pacientes deprimidos com dificuldade para dormir.

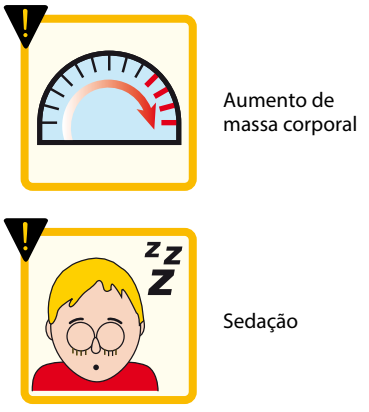



**Figura 10.6**
Alguns efeitos adversos comumente observados da *mirtazapina*.

### C. Nefazodona e trazodona

Estes fármacos são inibidores fracos da captação de serotonina. Seus efeitos terapêuticos parecem estar relacionados com a capacidade de bloqueio dos receptores 5-$HT_{2A}$ pós-sinápticos. Os dois fármacos são sedativos, provavelmente devido à potente atividade bloqueadora $H_1$. A *trazodon*a é usada comumente extrabula para o controle da insônia. A *trazodona* foi associada ao priapismo, e a *nefazodona*, ao risco de hepatotoxicidade. Ambos os fármacos são antagonistas leves a moderados nos receptores $\alpha_1$, o que contribui para ortostasia e tonturas.

### D. Vilazodona

*Vilazodona* é um inibidor da captação de serotonina e um agonista parcial em 5-$HT_{1A}$. Embora a extensão da contribuição da atividade do receptor 5-$HT_{1A}$ para seu efeito terapêutico seja desconhecida, esse possível mecanismo de ação torna-o singular entre os ISCSs. O perfil de efeitos adversos da *vilazodona* é similar ao dos ISCSs, incluindo o risco da síndrome de descontinuação se for interrompido abruptamente.

### E. Vortioxetina

*Vortioxetina* usa como mecanismo de ação sugerido para tratar a depressão uma combinação de inibição da captação de serotonina, agonismo 5-$HT_{1A}$ e antagonismo 5-$HT_3$ e 5-$HT_7$. Não está claro em que extensão as outras atividades além da inibição da captação de serotonina influenciam o efeito geral da *vortioxetina*. Os efeitos adversos comuns incluem nauseas, êmese e constipação, que podem ser esperados devido a seus mecanismos serotoninérgicos.

## VI. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os ADTs bloqueiam a captação de norepinefrina e serotonina no neurônio pré-sináptico e, portanto, se fossem descobertos atualmente, poderiam ser

booksmedicos.org




**Figura 10.7**
Alguns dos efeitos adversos comumente observados com os ADTs.

referidos como ICSNs, exceto pelas diferenças nos efeitos adversos dessa nova classe de antidepressivos. Os ADTs incluem as aminas terciárias *imipramina* (o protótipo do grupo), *amitriptilina*, *clomipramina*, *doxepina* e *trimipramina*, e as aminas secundárias *desipramina* e *nortriptilina* (o metabólito N-desmetilado da *imipramina* e *amitriptilina*, respectivamente) e *protriptilina*. *Maprotilina* e *amoxapina* são antidepressivos "tetracíclicos" e comumente são incluídos na classe geral dos ADTs. Pacientes que não respondem a um ADT podem se beneficiar de outro fármaco desse grupo.

## A. Mecanismo de ação

1. **Inibição da captação do neurotransmissor:** Os ADTs e a *amoxapina* são inibidores potentes da captação neuronal de norepinefrina e serotonina no terminal nervoso pré-sináptico. *Maprotilina* e *desipramina* são inibidores relativamente seletivos da captação de norepinefrina.

2. **Bloqueio de receptores:** Os ADTs também bloqueiam os receptores serotoninérgicos, $\alpha$-adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos. Ainda não se sabe se alguma dessas ações é responsável pelo benefício terapêutico dos ADTs. Contudo, as ações nesses receptores provavelmente são responsáveis por muitos dos seus efeitos adversos. A *amoxapina* também bloqueia os receptores 5-$HT_2$ e dopamina $D_2$.

## B. Ações

Os ADTs melhoram o humor e o alerta mental, aumentam a atividade física e reduzem a preocupação mórbida de 50 a 70% dos indivíduos com depressão. O início da melhora do humor é lento, necessitando de 2 semanas ou mais (Fig. 10.3). A resposta do paciente pode ser usada para ajustes da dosagem. Após a resposta terapêutica, a dosagem pode ser reduzida gradualmente para melhorar a tolerância, a menos que ocorra recaída. Dependência física e psicológica raramente foram registradas. Exige a retirada lenta para minimizar a síndrome de descontinuação e os efeitos colinérgicos de rebote.

## C. Usos terapêuticos

Os ADTs são eficazes no tratamento de depressão moderada e grave. Alguns pacientes com transtorno de pânico também respondem aos ADTs. A *imipramina* tem sido usada para controlar a enurese em crianças com mais de 6 anos; contudo, tem sido amplamente substituída por *desmopressina* e tratamentos não farmacológicos (alarmes de enurese). Os ADTs, particularmente a *amitriptilina*, têm sido usados para auxiliar a prevenção da enxaqueca e tratar síndromes de dor crônica (p. ex., dor neuropática), em inúmeras condições em que a causa da dor é desconhecida. Dosagens baixas de ADT, especialmente *doxepina*, podem ser usadas contra insônia.

## D. Farmacocinética

Os ADTs são bem absorvidos após administração oral. Por sua natureza lipofílica, são amplamente distribuídos e facilmente penetram o SNC. Como consequência da biotransformação de primeira passagem muito variável, os ADTs têm biodisponibilidade baixa e inconsistente. Esses

booksmedicos.org

fármacos são biotransformados pelo sistema microssomal hepático (e assim podem ser suscetíveis aos fármacos que induzem ou inibem as isoenzimas CYP450) e são conjugados com ácido glicurônico. Por fim, os ADTs são excretados como metabólitos inativos pelos rins.

### E. Efeitos adversos

O bloqueio dos receptores muscarínicos leva a visão turva, xerostomia, retenção urinária, taquicardia sinusal, constipação e agravamento do glaucoma de ângulo fechado (Fig. 10.7). Esses fármacos afetam a condução cardíaca de modo similar ao da *quinidina* e podem causar arritmias que ameaçam a vida em situação de dose excessiva. Os ADTs também bloqueiam os receptores $\alpha$-adrenérgicos, causando hipotensão ortostática, tonturas e taquicardia reflexa. A *imipramina* é a mais provável, e a *nortriptilina* é a menos provável, de causar hipotensão ortostática. A sedação pode ser significativa, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento, e está relacionada com a capacidade que esses fármacos têm de bloquear os receptores $H_1$ histamínicos. O aumento de massa corporal é um dos efeitos adversos dos ADTs. Disfunção sexual ocorre em uma minoria de pacientes, e a incidência é menor do que a associada com o ISCS.

Os ADTs (como todos os antidepressivos) devem ser usados com cautela nos pacientes com transtorno bipolar, mesmo durante seu estado depressivo, pois podem causar alteração para comportamento maníaco. Os ADTs têm índice terapêutico estreito (p. ex., 5-6 vezes da dose máxima diária de *imipramina* pode ser letal). Os pacientes deprimidos que são suicidas devem receber somente quantidades limitadas desses fármacos e devem ser observados de perto. Interações de fármacos com os ADTs são mostradas na Figura 10.8. Os ADT podem agravar certas condições médicas, como hiperplasia prostática benigna, epilepsia e arritmias preexistentes.

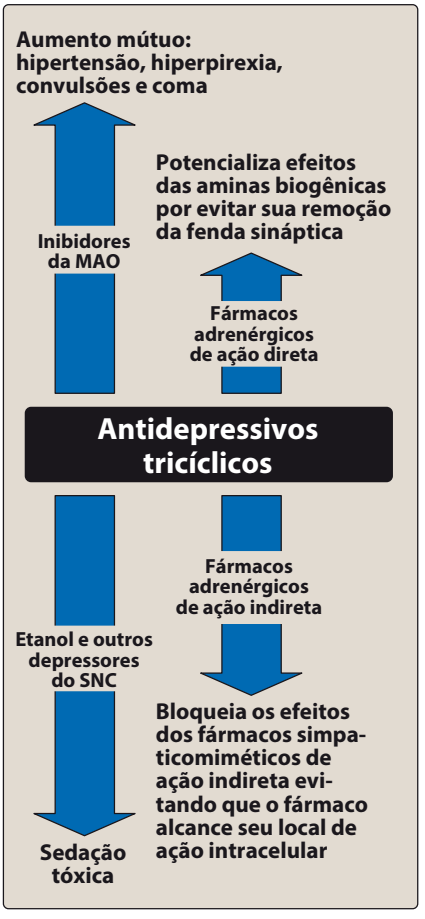



**Figura 10.8**

Fármacos que interagem com os antidepressivos tricíclicos.
SNC, sistema nervoso central; MAO, monoaminoxidase.

## VII INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima mitocondrial encontrada em nervos e outros tecidos, como fígado e intestino. No neurônio, a MAO funciona como "válvula de segurança", desaminando oxidativamente e inativando qualquer excesso de neurotransmissor (norepinefrina, dopamina e serotonina) que possa vazar das vesículas sinápticas quando o neurônio está em repouso. O IMAO pode inativar reversível ou irreversivelmente a enzima, permitindo que as moléculas do neurotransmissor fujam da degradação e, assim, se acumulem dentro do neurônio pré-sináptico e vazem para o espaço sináptico. Os quatro IMAOs disponíveis atualmente para o tratamento da depressão incluem *fenelzina*, *tranilcipromina*, *isocarboxazida* e *selegilina*. (Nota: a *selegilina* é usada também no tratamento da doença de Parkinson. Ela é o único antidepressivo disponível em sistema de administração transdérmico.) O uso de IMAOs é limitado devido às complicadas restrições de dieta exigidas durante a utilização desses fármacos.

### A. Mecanismo de ação

A maioria dos IMAOs, como a *fenelzina*, forma complexos estáveis com a enzima, causando inativação irreversível. Isso resulta em aumento dos estoques de norepinefrina, serotonina e dopamina no interior dos

booksmedicos.org

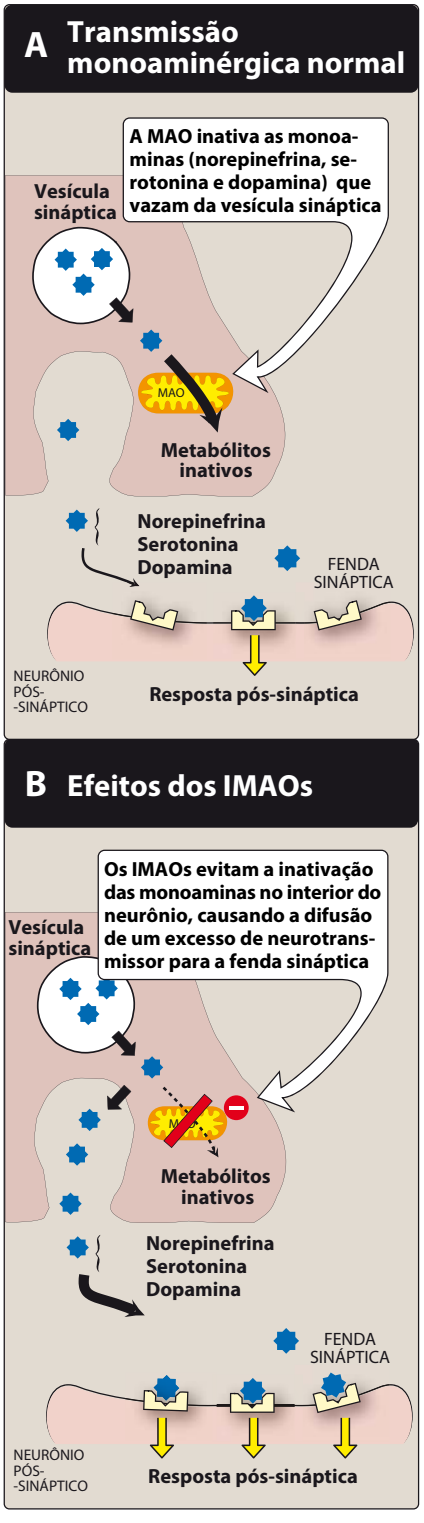



**Figura 10.9**
Mecanismo de ação dos IMAOs.

neurônios e subsequente difusão do excesso de neurotransmissor para a fenda sináptica (Fig. 10.9). Esses fármacos inibem a MAO não só no cérebro, mas também no fígado e no intestino, onde catalisam desaminações oxidativas de fármacos e substâncias potencialmente tóxicas, como a tiramina, que é encontrada em certos alimentos. Por isso, os IMAOs mostram elevada incidência de interações com fármacos e com alimentos. A *selegilina* administrada na forma de adesivo transdérmico pode produzir menor inibição da MAO hepática e intestinal em dosagens baixas, porque se evita a biotransformação de primeira passagem.

## B. Ações

Embora a MAO esteja completamente inibida após alguns dias de tratamento, a ação antidepressiva dos IMAOs, como a dos ISCSs, ICSNs e ADTs, é retardada em várias semanas. A *selegilina* e a *tranilcipromina* apresentam efeito estimulante tipo anfetamina, o qual pode causar agitação e insônia.

## C. Usos terapêuticos

Os IMAOs são indicados para pacientes deprimidos que não respondem ou são alérgicos aos ADTs ou que apresentam forte ansiedade. Uma subcategoria especial de depressão, denominada depressão atípica, pode responder aos IMAOs preferencialmente. Devido ao risco de interações entre fármacos e entre fármaco e alimentos, os IMAO são considerados os fármacos de última escolha em vários centros de tratamento.

## D. Farmacocinética

Os IMAOs são bem absorvidos por administração oral. A regeneração de enzima, quando é inativada irreversivelmente, varia, mas em geral ocorre várias semanas depois de terminar a administração do fármaco. Assim, quando houver troca de antidepressivos, deve haver um intervalo mínimo de 2 semanas após o fim do tratamento com IMAO e o início de outro antidepressivo de qualquer outra classe. Os IMAOs são biotransformados no fígado e excretados rapidamente na urina.

## E. Efeitos adversos

Efeitos adversos graves, frequentemente imprevisíveis, devido a interações com fármacos e alimentos, limitam o amplo uso dos IMAOs. Por exemplo, a tiramina, que está presente em alimentos como queijos envelhecidos e carnes, fígado de aves, peixes em conserva ou defumados e vinhos tintos normalmente é inativada pela MAO no intestino. Indivíduos tratados com IMAO são incapazes de degradar a tiramina presente na dieta. A tiramina causa liberação de grande quantidade de catecolaminas armazenadas nos terminais nervosos, resultando em "crise hipertensiva" com sinais e sintomas como cefaleia occipital, rigidez no pescoço, taquicardia, náuseas, hipertensão, arritmias cardíacas, convulsões e possivelmente colapso. Os pacientes precisam, portanto, ser orientados para evitar alimentos contendo tiramina. A *fentolamina* ou a *prazosina* são úteis no tratamento da hipertensão induzida por tiramina. Outros possíveis efeitos adversos do tratamento com IMAO incluem sonolência, hipotensão ortostática, visão turva, xerostomia e constipação. Devido ao risco de síndrome de serotonina, o uso de IMAO com outros antidepressivos é contraindicado. Por exemplo, os ISCSs

booksmedicos.org

não devem ser coadministrados com IMAOs. Tanto os ISCSs quanto os IMAOs precisam de um período de eliminação, de 2 semanas no mínimo, antes da administração de fármaco do outro tipo, com exceção da *fluoxetina*, a qual deve ser suspensa no mínimo 6 semanas antes de iniciar o IMAO. Além disso, os IMAOs têm várias outras interações críticas com fármacos, e é necessária cautela quando forem administrados concomitantemente. A Figura 10.10 resume os efeitos adversos dos fármacos antidepressivos.

## VIII. TRATAMENTO DA MANIA E DO DISTÚRBIO BIPOLAR

O tratamento do transtorno bipolar aumentou em anos recentes, devido ao maior reconhecimento do transtorno e também pelo aumento do número de medicamentos disponíveis.

### A. Lítio

Os *sais de lítio* são usados aguda e profilaticamente no tratamento de pacientes bipolares. O *lítio* é eficaz no tratamento de 60 a 80% dos pacientes que exibem mania e hipomania. Embora vários processos celulares sejam alterados pelos *sais de lítio*, o mecanismo de ação é desconhecido. O índice terapêutico do *lítio* é extremamente baixo, e os *sais de lítio* podem ser tóxicos. Os efeitos adversos podem incluir cefaleia, xerostomia, polidipsia, poliúria, polifagia, distúrbios GI (o *lítio* deve ser administrado com alimento), tremor fino nas mãos, tonturas, fadiga, reações dérmicas e sedação. Os efeitos adversos devidos a níveis plasmáticos mais elevados indicam toxicidade e incluem ataxia, fala enrolada, tremores grosseiros, confusão e convulsões. A função tiroidiana pode diminuir e deve ser monitorada. Ao contrário de outros estabilizadores do humor, o *lítio* é eliminado pelos rins, e a administração em pacientes com insuficiência renal requer cautela; para pacientes com insuficiência hepática, pode ser a melhor escolha.

### B. Outros fármacos

Vários fármacos antiepiléticos, incluindo *carbamazepina*, *ácido valproico* e *lamotrigina*, foram aprovados como estabilizadores do humor para transtornos bipolares. Outros fármacos que podem amenizar os sintomas de mania incluem os antigos (*clorpromazina* e *haloperidol*) e os novos antipsicóticos. Os antipsicóticos atípicos *risperidona*, *olanzapina*, *ziprasidona*, *aripiprazol*, *asenapina* e *quetiapina* (ver Cap. 11) também são usados no tratamento da mania. *Quetiapina*, *lurasidona* e a combinação de *olanzapina* e *fluoxetina* foram aprovadas para depressão bipolar.

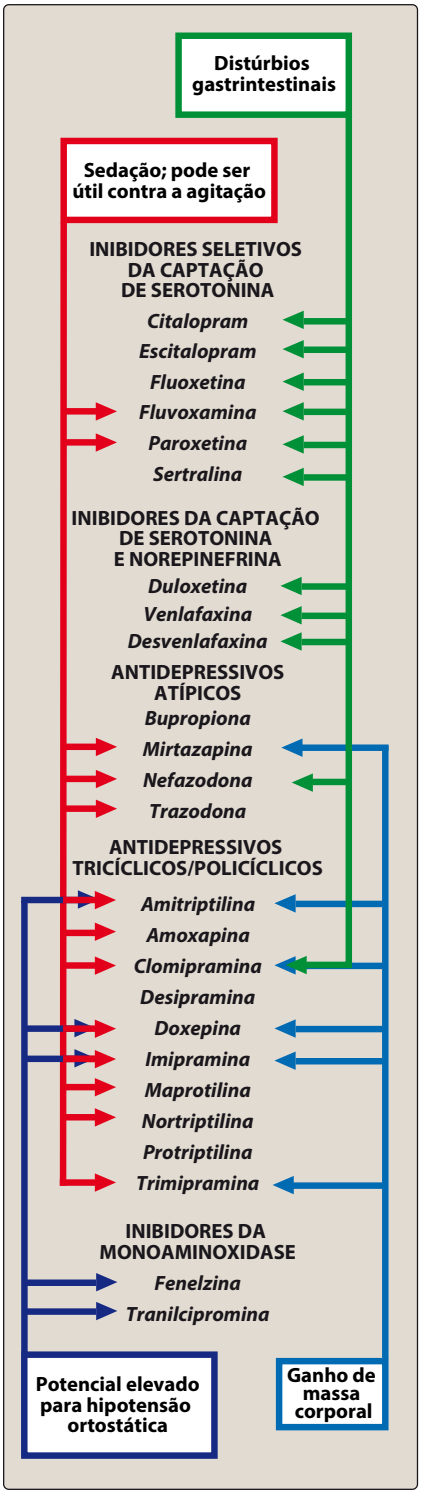



**Figura 10.10**
Efeitos adversos de alguns fármacos usados no tratamento da depressão.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

10.1 Um professor de 55 anos começa a apresentar alterações no humor. Ele está perdendo o interesse por seu trabalho e pelo jogo diário de tênis. Preocupa-se com sentimentos de culpa, falta de valor e desesperança. Além dos sintomas psiquiátricos, o paciente se queixa de dores musculares pelo corpo. Exames físicos e laboratoriais nada revelaram de significativo. Após 6 semanas de tratamento com *fluoxetina*, os sintomas do paciente sumiram. Contudo, ele reclama de disfunção sexual. Qual dos seguintes fármacos deve ser útil para esse paciente?

A. *Fluvoxamina.*
B. *Sertralina.*
C. *Citalopram.*
D. *Mirtazapina.*
E. *Lítio.*

Resposta correta = D. A *mirtazapina* é praticamente isenta de efeitos adversos sexuais. Contudo, com ISCS (*fluvoxamina*, *sertralina* e *citalopram*) pode ocorrer disfunção sexual, bem como com ADT e ICSN. O *lítio* é usado no tratamento da mania e do transtorno bipolar.

10.2 Uma mulher de 25 anos tem longa anamnese de sintomas depressivos acompanhados de dor corporal e dor secundária a um acidente de automóvel há dois anos. Os exames físico e laboratorial não apresentaram alterações significativas. Qual dos seguintes fármacos pode ser útil para essa paciente?

A. *Fluoxetina.*
B. *Sertralina.*
C. *Fenelzina.*
D. *Mirtazapina.*
E. *Duloxetina.*

Resposta correta = E. A *duloxetina* é um ICSN que pode ser usado em depressões acompanhadas de sintomas de dor. ISCSs (*fluoxetina* e *sertralina*), IMAOs (*fenelzina*) e antidepressivos atípicos (*mirtazapina*) têm pouca atividade contra síndromes de dor.

10.3 Uma mulher de 51 anos com sintomas de depressão também apresenta glaucoma de ângulo fechado. Qual dos seguintes antidepressivos deve ser EVITADO nessa paciente?

A. *Amitriptilina.*
B. *Sertralina.*
C. *Bupropiona.*
D. *Mirtazapina.*
E. *Fluvoxamina.*

Resposta correta = A. Devido à sua potente atividade antimuscarínica, a *amitriptilina* não deve ser administrada em pacientes com glaucoma, pelo risco de aumento agudo na pressão intraocular. Os outros antidepressivos não têm atividade antagonista no receptor muscarínico.

10.4 Um homem de 36 anos apresenta sintomas de comportamento compulsivo. Se algo está fora de ordem, ele sente que "o trabalho não será realizado com eficácia ou eficiência". Ele está consciente de que seu comportamento está interferindo em sua capacidade de executar as tarefas diárias, mas não consegue se controlar. Qual dos seguintes fármacos será mais útil para esse paciente?

A. *Imipramina.*
B. *Fluvoxamina.*
C. *Amitriptilina.*
D. *Tranilcipromina.*
E. *Lítio.*

Resposta correta = B. Os ISCSs são particularmente eficazes no tratamento do transtorno obsessivo/compulsivo, e a *fluvoxamina* é aprovada para essa condição. Os outros fármacos citados são menos eficazes no tratamento desse transtorno.

booksmedicos.org

10.5 Qual antidepressivo tem, como dois de seus mecanismos de ação propostos, agonismo parcial no receptor 5-$HT_{1A}$ e inibição da captação de serotonina?

A. *Fluoxetina.*
B. *Aripiprazol.*
C. *Maprotilina.*
D. *Vilazodona.*
E. *Mirtazapina.*

Resposta correta = D. Além da inibição da captação de serotonina, a atividade antidepressiva da *vilazodona* pode estar relacionada ao agonismo no receptor 5-$HT_{1A}$. Embora o *aripiprazol* também seja proposto como tendo atividade agonista parcial 5-$HT_{1A}$, ele não é inibidor da captação de serotonina.

10.6 Qual antidepressivo é o mais sedante?

A. *Fluoxetina.*
B. *Duloxetina.*
C. *Nortriptilina.*
D. *Citalopram.*
E. *Venlafaxina.*

Resposta correta = C. A *nortriptilina* é o mais sedativo da lista devido a sua atividade bloqueadora de histamina (ver Fig. 10.10)

10.7 Qual estabilizador do humor é completamente eliminado por via renal e pode ser benéfico para pacientes com insuficiência hepática?

A. Ácido valproico.
B. *Carbamazepina.*
C. *Lítio.*
D. *Risperidona.*
E. *Aripiprazol.*

Resposta correta = C. O *lítio* é o único fármaco contra transtornos bipolares que não requer biotransformação hepática e, assim, pode ser administrado sem preocupação em paciente com insuficiência hepática. Contudo, se o paciente tem insuficiência renal, a dosagem de *lítio* deve ser ajustada.

10.8 Qual antidepressivo tem, como seus dois possíveis mecanismos de ação, o antagonismo no receptor 5-$HT_{2A}$ e antagonismo no receptor $\alpha_2$?

A. *Fluoxetina.*
B. *Doxepina.*
C. *Maprotilina.*
D. *Mirtazapina.*
E. *Selegilina.*

Resposta correta = D. A *mirtazapina* é o único antidepressivo com essa combinação de mecanismos de ação que contribui para seu efeito terapêutico. Os outros fármacos listados são inibidores da captação de serotonina (*fluoxetina*) ou norepinefrina (*maprotilina*), ou ambos (*doxepina*), ou atuam como IMAO (*selegilina*).

10.9 Qual fármaco é mais conhecido pelo efeito adverso de diminuir a função tiroidiana do paciente?

A. *Carbamazepina.*
B. *Lítio.*
C. Ácido valproico.
D. *Clorpromazina.*
E. *Lurasidona.*

Resposta correta = B. O *lítio* é conhecido por causar hipotiroidismo após uso prolongado. Ainda que isso possa ocorrer com outros estabilizadores de humor, o *lítio* tem a maioria dos casos registrados, e, assim, devem ser feitos testes de função tiroidiana antes e durante para monitorar esse possível efeito. Assim, como o hipotiroidismo pode apresentar sintomas de depressão, é importante diferenciar os sintomas depressivos apresentados no paciente desde a psicopatologia do transtorno bipolar e os sintomas de hipotiroidismo.

10.10 Qual fármaco será uma má escolha para uma senhora de 70 anos com sintomas depressivos, por ter $\alpha_1$-antagonismo significativo e, assim, expô-la a maior risco de quedas devido à hipotensão ortostática?

A. *Lítio.*
B. *Bupropiona.*
C. *Escitalopram.*
D. *Imipramina.*
E. *Sertralina.*

Resposta correta = D. O *lítio* não deve ser usado contra a depressão nos idosos sem antes experimentar antidepressivos de primeira escolha e, ainda assim, deve ser usado como um auxiliar. *Bupropiona*, *sertralina* e *escitalopram* têm efeito muito pequeno na pressão arterial (não têm antagonismo em receptores $\alpha_1$) e são considerados escolhas aceitáveis para o tratamento da depressão no idoso. A *imipramina* está associada com risco elevado de ortostasia nos idosos e deve ser evitada, devido ao seu perfil de efeitos adversos e perigo de quedas.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 11

# Antipsicóticos

Jose A. Rey

## I. RESUMO

Os fármacos antipsicóticos (também denominados fármacos neurolépticos ou tranquilizantes maiores) são usados principalmente para tratar esquizofrenia, mas também são eficazes em outros estados psicóticos e estados de mania. O uso de medicação antipsicótica envolve o difícil limite entre o benefício de aliviar os sintomas psicóticos e o risco de uma ampla variedade de efeitos adversos perturbadores. Os antipsicóticos (Fig. 11.1) não são curativos e não eliminam o transtorno crônico do pensamento, mas com frequência diminuem a intensidade das alucinações e ilusões, permitindo que a pessoa com esquizofrenia conviva em um ambiente de apoio.

## II. ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um tipo de psicose crônica caracterizada por ilusões, alucinações (com frequência, na forma de vozes) e transtornos de fala ou pensamento. Em geral, a doença tem início no final da adolescência ou início da vida adulta. Ela ocorre em cerca de 1% da população e é um transtorno crônico e incapacitante. A esquizofrenia tem forte componente genético e provavelmente reflete alguma anormalidade bioquímica fundamental, possivelmente uma disfunção das vias neuronais dopaminérgicas mesolímbicas ou mesocorticais.

## III. ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos são divididos em primeira e segunda gerações. A primeira geração é subdividida em potência baixa e potência alta. Essa classificação não indica a eficácia clínica dos fármacos, mas especifica a afinidade pelo receptor da dopamina $D_2$ que, por sua vez, pode influenciar o perfil de efeitos adversos do fármaco.

### A. Antipsicóticos de primeira geração

Os antipsicóticos de primeira geração (também denominados antipsicóticos tradicionais, típicos ou convencionais) são inibidores competitivos

| ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO (Baixa potência) |
|---|
| *Clorpromazina* |
| *Tioridazina* |
| **ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO (Alta potência)** |
| *Flufenazina* |
| *Haloperidol* |
| *Loxapina* |
| *Perfenazina* |
| *Pimozida* |
| *Proclorperazina* |
| *Tiotixeno* |
| *Trifluoperazina* |
| **ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO** |
| *Aripiprazol* |
| *Asenapina* |
| *Clozapina* |
| *Iloperidona* |
| *Lurasidona* |
| *Olanzapina* |
| *Paliperidona* |
| *Quetiapina* |
| *Risperidona* |
| *Ziprasidona* |

**Figura 11.1**
Resumo dos antipsicóticos.

booksmedicos.org

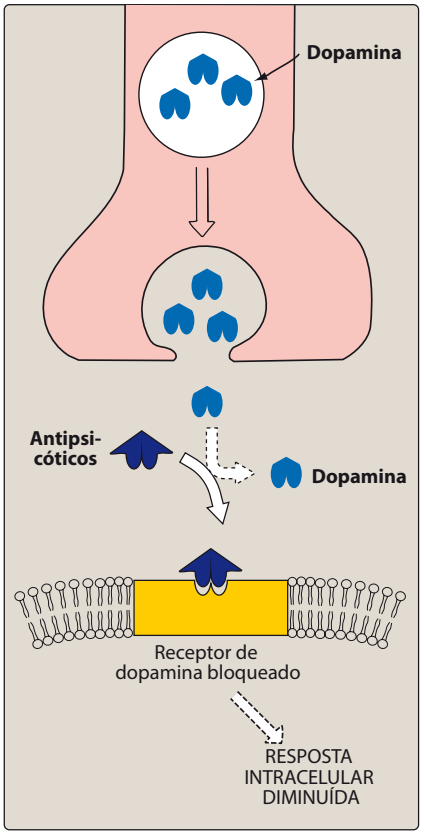



**Figura 11.2**

Ações bloqueadoras da dopamina dos antipsicóticos.

em vários receptores, mas seus efeitos antipsicóticos refletem o bloqueio competitivo dos receptores $D_2$ da dopamina. Os antipsicóticos de primeira geração são os que mais provavelmente causam transtornos de movimento conhecido como sintomas extrapiramidais (SEPs), particularmente os fármacos que se ligam fortemente aos neurorreceptores da dopamina, como o *haloperidol.* Os transtornos de movimento são menos prováveis com medicações que se ligam fracamente, como a *clorpromazina*. Clinicamente, nenhum desses fármacos é mais eficaz do que outro.

## B. Antipsicóticos de segunda geração

A segunda geração de antipsicóticos (também denominada de antipsicóticos atípicos) têm menor incidência de SEP do que os de primeira geração, mas são associados com maior risco de efeitos adversos metabólicos, como diabetes, hipercolesterolemia e aumento de massa corporal. A segunda geração de fármacos deve sua atividade singular ao bloqueio dos receptores de serotonina e dopamina e, talvez, e outros.

1. **Seleção do fármaco:** Os fármacos de segunda geração são usados como tratamento de primeira escolha contra esquizofrenia para minimizar o risco de SEP debilitante, associado com os de primeira geração, que atuam primariamente no receptor $D_2$ da dopamina. Os antipsicóticos de segunda geração exibem eficácia equivalente e ocasionalmente até maior do que a dos de primeira geração. Contudo, não foram detectadas diferenças consistentes na eficácia terapêutica entre os fármacos de segunda geração e a resposta individual do paciente, bem como as comorbidades, que devem ser usadas como guia na escolha do fármaco.

2. **Pacientes refratários:** De 10 a 20% dos pacientes com esquizofrenia apresentam resposta insuficiente a todos os antipsicóticos de primeira e segunda gerações. Para esses pacientes, a *clozapina* revela-se um antipsicótico eficaz com riscos mínimos de SEP. Contudo, seu uso clínico é limitado aos pacientes refratários por causa de seus efeitos adversos graves. A *clozapina* pode causar supressão da medula óssea, convulsões e efeitos adversos cardiovasculares, como a ortostasia. O risco de agranulocitose grave requer contagem frequente de leucócitos.

## C. Mecanismo de ação

1. **Antagonismo da dopamina:** Todos os antipsicóticos de primeira e a maioria dos de segunda geração bloqueiam os receptores $D_2$ da dopamina no cérebro e na periferia (Fig. 11.2).

2. **Atividade bloqueadora do receptor de serotonina:** A maioria dos fármacos de segunda geração parece exercer parte da sua ação singular pela inibição de receptores de serotonina, em particular 5-$HT_{2A}$. A *clozapina* tem alta afinidade pelos receptores $D_1$, $D_4$, 5-$HT_2$, muscarínicos e adrenérgicos $\alpha$, mas também é um antagonista fraco no receptor $D_2$ (Fig. 11.3). A *risperidona* bloqueia os receptores 5-$HT_{2A}$ mais intensamente do que o receptor $D_2$, assim como a *olanzapina*. O antipsicótico de segunda geração *aripiprazol* é um agonista parcial nos receptores $D_2$ e 5-$HT_{1A}$, bem como é antagonista dos receptores 5-$HT_{2A}$. A *quetiapina* bloqueia receptores $D_2$ com mais potência do que os receptores 5-$HT_{2A}$,

booksmedicos.org

mas é relativamente fraca no bloqueio de ambos. Seu baixo risco para SEP pode estar relacionado com a ligação relativamente breve ao receptor $D_2$.

## D. Ações

Os efeitos clínicos dos antipsicóticos parecem refletir o bloqueio dos receptores de dopamina e/ou serotonina. Contudo, vários desses fármacos também bloqueiam receptores colinérgicos, adrenérgicos e histamínicos (Fig. 11.4). Não é conhecida a função que essas ações têm no alívio dos sintomas de psicose, caso tenham alguma. Contudo, os efeitos indesejados dos antipsicóticos resultam, em geral, das ações farmacológicas nesses outros receptores.

1. **Efeitos antipsicóticos:** Todos os antipsicóticos podem diminuir as alucinações e ilusões associadas à esquizofrenia (conhecidas como sintomas "positivos"), bloqueando os receptores $D_2$ no sistema mesolímbico do cérebro. Os sintomas "negativos", como falta de afeto, apatia e falta da atenção, bem como déficit cognitivo, não respondem particularmente ao tratamento com os antipsicóticos de primeira geração. Vários fármacos de segunda geração, como a *clozapina*, aliviam os sintomas negativos em alguma extensão.

2. **Efeitos extrapiramidais:** Distonias (contrações sustentadas dos músculos levando a posturas distorcidas), sintomas tipo Parkinson, acatisia (intranquilidade motora) e discinesia tardia (movimentos involuntários geralmente de língua, lábios, pescoço, tronco e membros) podem ocorrer com o tratamento agudo e crônico. O bloqueio dos receptores de dopamina na via nigroestriatal provavelmente causa esses movimentos indesejados. Os antipsicóticos de segunda geração exibem menor incidência de SEP.

3. **Efeito antiemético:** Com a exceção do *aripiprazol*, a maioria dos antipsicóticos tem efeito antiemético mediado pelo bloqueio dos receptores $D_2$ da zona quimiorreceptora disparadora bulbar (ver

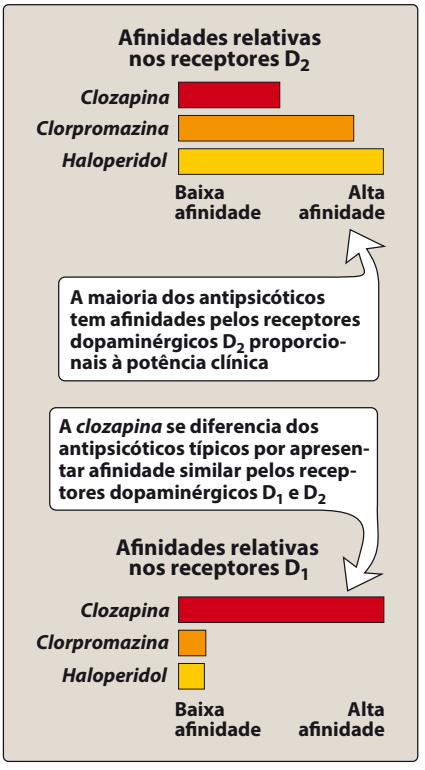



**Figura 11.3**

Afinidades relativas da *clozapina*, da *clorpromazina* e do *haloperidol* nos receptores dopaminérgicos $D_1$ e $D_2$.

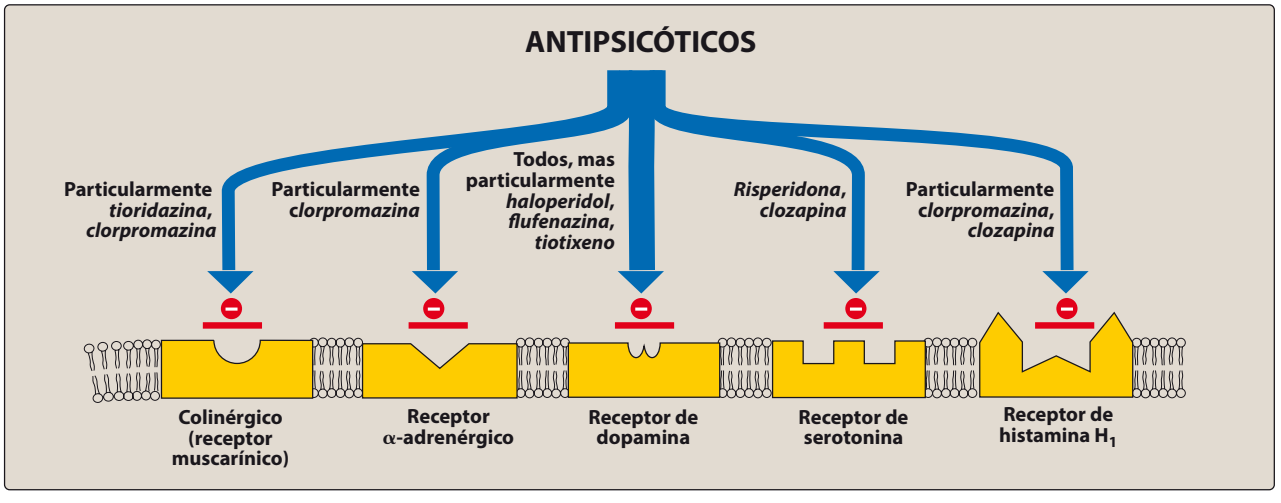



**Figura 11.4**

Os antipsicóticos bloqueiam os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, bem como os adrenérgicos, colinérgicos e histamínicos.

booksmedicos.org

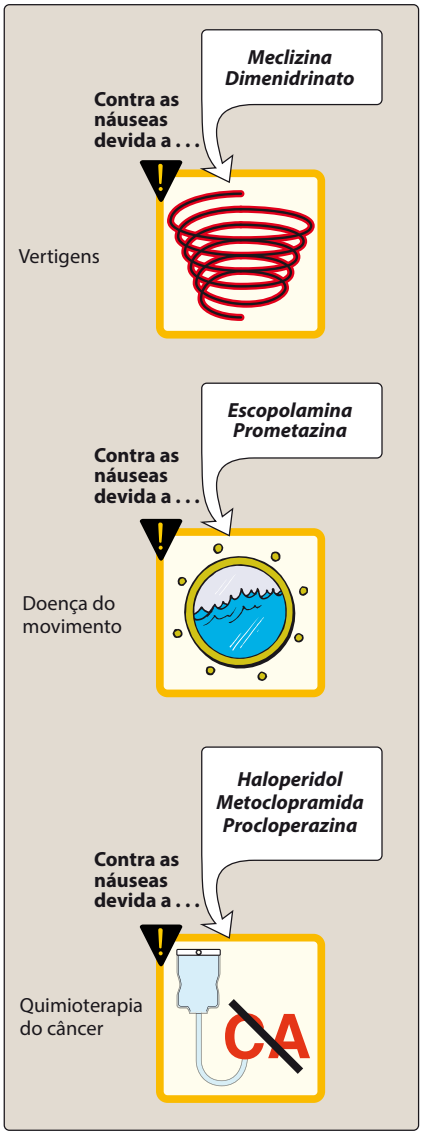



**Figura 11.5**
Aplicações terapêuticas dos antieméticos.

Cap. 31). A Figura 11.5 resume o uso antiemético dos antipsicóticos, bem como outros fármacos que combatem a náusea.

4. **Efeitos anticolinérgicos:** Alguns dos antipsicóticos, particularmente *tioridazina*, *clorpromazina*, *clozapina* e *olanzapina*, produzem efeitos anticolinérgicos, que incluem visão turva, boca seca (com exceção da *clozapina*, que aumenta a salivação), confusão e inibição dos músculos lisos dos tratos gastrintestinal (GI) e urinário, causando constipação e retenção de urina. Tais efeitos anticolinérgicos podem reduzir o risco de SEP desses fármacos.

5. **Outros efeitos:** O bloqueio dos receptores adrenérgicos $\alpha$ causa hipotensão ortostática e cefaleia leve. Os antipsicóticos também alteram os mecanismos de regulação da temperatura e podem produzir poiquilotermia (condição na qual a temperatura corporal varia com o ambiente). Na hipófise, os antipsicóticos bloqueiam os receptores $D_2$, levando ao aumento da liberação de prolactina. Ocorre sedação com neurolépticos, que são potentes bloqueadores dos receptores de histamina $H_1$, incluindo *clorpromazina*, *olanzapina*, *quetiapina* e *clozapina*. Também pode ocorrer disfunção sexual com os neurolépticos devido a suas características de ligação com vários receptores.

## E. Usos terapêuticos

1. **Tratamento da esquizofrenia:** Os antipsicóticos são considerados o único antipsicóticos farmacológico eficaz contra a esquizofrenia. Os antipsicóticos de primeira geração são mais eficazes em tratar os sintomas positivos da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos com atividade bloqueadora dos receptores 5-$HT_{2A}$ podem ser eficazes em vários pacientes resistentes aos fármacos tradicionais, em especial no combate aos sintomas negativos da esquizofrenia.

2. **Prevenção de náusea e êmese:** Os antipsicóticos antigos (mais comumente a *proclorperazina*) são úteis no tratamento da náusea causada por fármacos.

3. **Outros usos:** Os antipsicóticos podem ser usados como tranquilizantes para lidar com o comportamento agitado e inconveniente secundário a outros transtornos. A *clorpromazina* é usada para tratar o soluço intratável. A *pimozida* é indicada primariamente no tratamento dos tiques fônicos e motores da doença de Tourette. Todavia, a *risperidona* e o *haloperidol* também são prescritos comumente contra esses tiques. A *risperidona* e o *aripiprazol* estão aprovados para lidar com o comportamento inconveniente e a irritabilidade secundárias ao autismo. Vários antipsicóticos estão aprovados para tratar a mania e sintomas mistos associados com o transtorno bipolar. *Lurasidona* e *quetiapina* são indicadas para o tratamento da depressão bipolar. *Paliperidona* está aprovada para o tratamento do transtorno esquizoafetivo. Alguns antipsicóticos (*aripiprazol* e *quetiapina*) são usados como adjuvantes aos antidepressivos no tratamento da depressão refratária.

## F. Absorção e biotransformação

Após administração oral, os antipsicóticos mostram absorção variável que não é afetada pelo alimento (exceto a *ziprasidona* e a *paliperidona*, cujas absorções aumentam com a alimentação). Esses fármacos pas-

booksmedicos.org

sam facilmente para o cérebro e têm grandes volumes de distribuição. São biotransformados em muitos diferentes metabólitos, usualmente pelo sistema CYP450 no fígado, particularmente as isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4. Alguns metabólitos são ativos e foram desenvolvidos como fármacos por si mesmos (p. ex., *paliperidona* é o metabólito ativo da *risperidona*, e o antidepressivo *amoxapina* é o metabólito ativo da *loxapina*). Decanoato de *flufenazina,* decanoato de *haloperidol*, microesferas de *risperidona*, palmitato de *paliperidona*, monoidrato de *aripiprazol* e pamoato de *olanzapina* são formulações injetáveis de ação prolongada dos antipsicóticos. Essas formulações têm duração terapêutica de 2 a 4 semanas e, por isso, são usadas com frequência para tratar pacientes ambulatoriais e indivíduos que não aderem à medicação oral.

## G. Efeitos adversos

Efeitos adversos de antipsicóticos ocorrem em praticamente todos os pacientes e são significativos em cerca de 80% (Fig. 11.6).

1. **Efeitos extrapiramidais:** No estriado, os efeitos inibitórios dos neurônios dopaminérgicos normalmente são equilibrados pelas ações excitatórias dos neurônios colinérgicos. O bloqueio dos receptores de dopamina altera esse equilíbrio, causando um excesso relativo da influência colinérgica, que resulta em efeitos motores extrapiramidais. O aparecimento de distúrbios do movimento em geral depende do tempo e da dosagem, com as distonias ocorrendo dentro de poucas horas até dias do tratamento, seguidas de acatisias que ocorrem dentro de dias a semanas. Os sintomas tipo Parkinson de bradicinesia, rigidez e tremores costumam ocorrer dentro de semanas a meses do início do tratamento. A discinesia tardia (ver adiante), que pode ser irreversível, pode ocorrer após meses ou anos de tratamento.

   Se a atividade colinérgica também é bloqueada, estabelece-se um novo equilíbrio mais próximo do normal, e os efeitos extrapiramidais são minimizados. Isso pode ser obtido com a administração de um anticolinérgico, como a *benzotropina*. O dilema terapêutico é uma menor incidência de SEP em troca de efeitos adversos do bloqueio do receptor muscarínico. Os antipsicóticos que apresentam forte atividade anticolinérgica, como a *tioridazina*, mostram menos distúrbios extrapiramidais, pois a atividade colinérgica é fortemente deprimida. Isso contrasta com o *haloperidol* e a *flufenazina*, que têm pouca atividade anticolinérgica e produzem efeitos extrapiramidais mais frequentemente, devido ao bloqueio preferencial da transmissão dopaminérgica. A acatisia pode responder melhor aos bloqueadores β (p. ex., *propranolol*) ou aos benzodiazepínicos do que à medicação anticolinérgica.

2. **Discinesia tardia:** Os tratamentos de longa duração com os antipsicóticos podem causar essa disfunção motora. Os pacientes exibem movimentos involuntários, incluindo movimentos faciais e bilaterais da mandíbula e movimentos de "caça à mosca" com a língua. A interrupção prolongada do uso do antipsicótico pode diminuir ou fazer desaparecer os sinais em poucos meses. Contudo, em

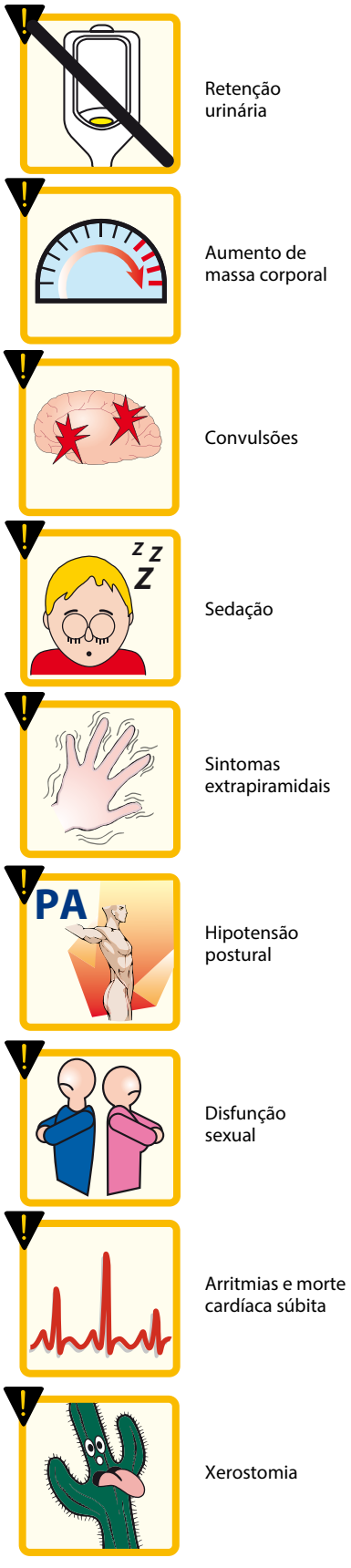



**Figura 11.6**

Efeitos adversos comumente observados em indivíduos tratados com antipsicóticos.

booksmedicos.org

muitos indivíduos, a discinesia tardia é irreversível e persiste mesmo com a interrupção do tratamento. Postula-se que a discinesia tardia resulta do aumento do número de receptores de dopamina que são sintetizados como compensação do bloqueio do receptor por tempo muito prolongado. Isso torna os neurônios supersensíveis às ações da dopamina e permite que os estímulos dopaminérgicos para essa estrutura superem os estímulos colinérgicos, causando o movimento excessivo no paciente. A medicação antiSEP tradicional pode piorar essa condição.

3. **Síndrome do antipsicótico maligno:** Essa reação potencialmente fatal aos antipsicóticos é caracterizada por rigidez muscular, febre, alteração do estado mental e estupor, pressão arterial instável e mioglobinemia. O tratamento consiste em interrupção do antipsicótico e medidas de apoio. A administração de *dantroleno* ou *bromocriptina* pode ser útil.

4. **Outros efeitos:** Ocorre sonolência devido à depressão do SNC e aos efeitos anti-histamínicos, em geral durante as primeiras semanas de tratamento. Às vezes, observa-se confusão. Os antipsicóticos com atividade antimuscarínica potente, com frequência, produzem xerostomia, retenção urinária, constipação e perda de acomodação. Outros podem bloquear os receptores adrenérgicos $\alpha$, resultando em redução da pressão arterial e hipotensão ortostática. Os antipsicóticos deprimem o hipotálamo, afetando a termorregulação e causando amenorreia, galactorreia, ginecomastia, infertilidade e disfunção erétil. Aumento significativo da massa corporal com frequência é motivo para a não adesão ao tratamento. Deve-se controlar a glicemia e a lipidemia dos pacientes que tomam antipsicóticos de segunda geração, pois eles têm potencial de aumentar essas variáveis laboratoriais e podem agravar o diabetes melito ou a hiperlipidemia preexistente. Alguns antipsicóticos foram associados com prolongamento do intervalo QT leve a significativo. A *tioridazina* tem o maior risco, mas se deve ter cautela também com *ziprasidona* e *iloperidona,* devido a esse efeito. Com outros antipsicóticos também se deve ter precaução geral com relação ao prolongamento do intervalo QT, mesmo que o risco seja relativamente baixo.

5. **Cautela e contraindicações:** Todos os antipsicóticos podem baixar o limiar convulsivo e devem ser usados cautelosamente em pacientes com convulsões ou que têm esse risco aumentado, como na abstinência ao álcool. Esses fármacos também recebem a advertência de que aumentam a mortalidade quando usados em pacientes idosos com transtornos comportamentais relacionados à demência e à psicose. O uso de antipsicóticos em pacientes com transtornos do humor deve ser monitorado quanto ao agravamento do transtorno e às ideias e aos comportamentos suicidas.

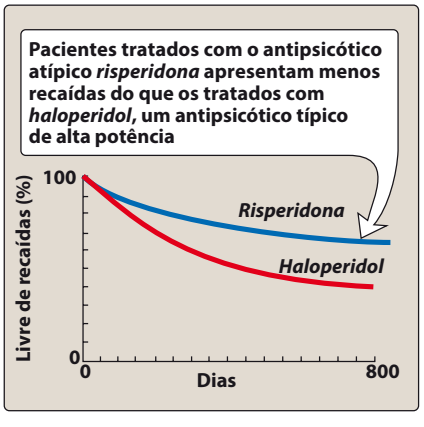



**Figura 11.7**

Taxas de recaídas entre pacientes com esquizofrenia após tratamento de manutenção com *risperidona* ou *haloperidol*.

## H. Tratamento de manutenção

Pacientes que apresentaram dois ou mais episódios psicóticos secundários à esquizofrenia devem receber tratamento de manutenção por pelo menos 5 anos, e alguns especialistas preferem indicar tratamento por tempo indeterminado. No tratamento de manutenção para prevenir recorrências, doses baixas de antipsicóticos não são tão eficazes como doses maiores. A taxa de recaídas pode ser menor com os fármacos da segunda geração (Fig. 11.7). A Figura 11.8 resume os usos terapêuticos de alguns dos antipsicóticos.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | OBSERVAÇÕES TERAPÊUTICAS |
|---|---|
| **Primeira geração** | |
| *Clorpromazina* | Potencial moderado a alto para SEP; potencial moderado a alto para aumento de massa corporal, ortostasia, sedação e efeitos antimuscarínicos |
| *Flufenazina* | A formulação oral tem alto potencial para SEP; baixo potencial para aumento de massa corporal, sedação e ortostasia; potencial baixo a moderado para efeitos antimuscarínicos; o uso comum é da formulação LAI administrada a cada 2 a 3 semanas em pacientes com esquizofrenia e anamnese de não aderência aos regimes antipsicóticos orais |
| *Haloperidol* | Alto potencial para SEP; baixo potencial para eventos adversos antiadrenérgicos (ortostasia) ou antimuscaríncios; baixo potencial para aumento de massa corporal ou sedação; disponível em formulações LAI administrado a cada 4 semanas |
| **Segunda geração** | |
| *Aripiprazol* | Baixo potencial para SEP; baixo potencial para aumento de massa corporal; baixo potencial para sedação e efeitos antimuscarínicos; aprovado também para o tratamento do transtorno bipolar; aprovado também para o transtorno autista em crianças e como adjuvante no tratamento contra depressão |
| *Asenapina* | Baixo potencial para SEP; baixo potencial para aumento de massa corporal; baixo a moderado potencial para sedação; baixo potencial para ortostasia; aprovado também para o tratamento do transtorno bipolar; disponível em formulação sublingual |
| *Clozapina* | Potencial muito baixo para SEP; risco de discrasias do sangue (p. ex., agranulocitose = ~1%); risco de convulsões; risco de miocardite; alto potencial para: sialorreia, aumento de massa corporal, efeitos antimuscarínicos, ortostasia e sedação |
| *Olanzapina* | Baixo potencial para SEP; potencial moderado a alto para aumento de massa corporal e sedação; baixo potencial para ortostasia; aprovado também para o tratamento do transtorno bipolar; disponível com formulação LAI administrada a cada 2 a 4 semanas |
| *Paliperidona* | Baixo a moderado potencial para SEP; baixo potencial para aumento de massa corporal; baixo potencial para sedação; disponível como formulação LAI administrada a cada 4 semanas; aprovada também para uso em transtornos esquizoafetivos |
| *Quetiapina* | Baixo potencial para SEP; potencial moderado para aumento de massa corporal; potencial moderado para ortostasia; potencial moderado a alto para sedação; aprovado também para o tratamento de transtorno bipolar e como tratamento auxiliar contra a depressão |
| *Risperidona* | Potencial baixo a moderado para SEP; potencial baixo a moderado para aumento de massa corporal; potencial baixo a moderado para ortostasia; potencial baixo a moderado para sedação; aprovado também para o tratamento do transtorno bipolar; aprovado também para o transtorno autista em crianças; disponível como formulação LAI administrada a cada 2 semanas |
| *Ziprasidona* | Baixo potencial para efeitos extrapiramidais; contraindicada em pacientes com anamnese de arritmias cardíacas; aumento de massa corporal mínimo. Usado no tratamento da depressão bipolar |

**Figura 11.8**

Resumo dos antipsicóticos comumente usados para tratar a esquizofrenia.
SEP, sinal extrapiramidal.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

11.1 Um menino adolescente foi recém-diagnosticado com esquizofrenia. Qual dos seguintes antipsicóticos tem maior possibilidade de melhorar sua apatia e baixa autoestima?

A. *Clorpromazina.*
B. *Flufenazina.*
C. *Haloperidol.*
D. *Risperidona.*
E. *Tioridazina.*

Resposta correta = D. A *risperidona* é o único antipsicótico da lista para o qual há registro de aliviar os sintomas negativos da esquizofrenia. Ela é um antipsicótico de segunda geração, e os demais listados são antipsicóticos de primeira geração. Todos os fármacos têm potencial de diminuir as alucinações e os processos ilusórios (sintomas positivos).

booksmedicos.org

11.2 Qual dos seguintes antipsicóticos é um agonista parcial nos receptores $D_2$ da dopamina?

A. *Aripiprazol.*
B. *Clozapina.*
C. *Haloperidol.*
D. *Risperidona.*
E. *Tioridazina.*

Resposta correta = A. *Aripiprazol* é o fármaco que atua como agonista parcial nos receptores $D_2$. Teoricamente, esse fármaco deve aumentar a ação nesses receptores, quando há baixa concentração de dopamina, e deve bloquear as ações de concentrações elevadas de dopamina. Os demais fármacos são somente antagonistas nos receptores $D_2$, sendo o *haloperidol* especialmente potente.

11.3 Um homem com 21 anos iniciou recentemente tratamento com *pimozida* contra a síndrome de Tourette. Seus pais o trouxeram ao pronto-socorro. Eles descrevem que ele começou a ter "tiques diferentes" dos anteriores, como contrações prolongadas dos músculos da face. Durante o exame, ele apresentou opistótono (um tipo de efeito extrapiramidal do organismo no qual a cabeça e os calcanhares são dobrados para trás, e o corpo é arqueado para a frente). Qual dos seguintes fármacos seria benéfico na redução desses sinais?

A. *Benzotropina.*
B. *Bromocriptina.*
C. *Lítio.*
D. *Proclorperazina.*
E. *Risperidona.*

Resposta correta = A. O paciente está apresentando SEPs devidos à *pimozida*, e um antagonista muscarínico como a *benzotropina* deve ser eficaz na redução dos sinais. Os outros fármacos não terão efeito ou, no caso da *proclorperazina* e da *risperidona*, podem aumentar os sinais.

11.4 Uma mulher de 28 anos com transtorno esquizoafetivo (associação de sintomas de humor e psicóticos) reclama de dificuldade de pegar no sono. Qual dos seguintes fármacos será mais útil para essa paciente?

A. *Lítio.*
B. *Clorpromazina.*
C. *Haloperidol.*
D. *Paliperidona.*
E. *Ziprasidona.*

Resposta correta = D. *Paliperidona* é o único fármaco aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) contra o transtorno esquizoafetivo. A *clorpromazina* tem atividade sedativa significativa, bem como propriedades antipsicóticas, e é o fármaco mais provável de aliviar a principal queixa de insônia deste paciente. Embora outros antipsicóticos possam beneficiar o paciente, a *paliperidona* tem indicação para este transtorno e, se a causa subjacente melhora, então os sintomas de insônia também devem melhorar sem o risco de outros efeitos adversos indesejados, como os efeitos anticolinérgicos da *clorpromazina.*

11.5 Qual dos seguintes antipsicóticos é considerado o mais potente e, por isso, tem o maior risco de provocar SEPs?

A. *Tioridazina.*
B. *Flufenazina.*
C. *Quetiapina.*
D. *Clorpromazina.*
E. *Clozapina.*

Resposta correta = B. Entre os antipsicóticos antigos, convencionais ou típicos listados, a *flufenazina* é a mais potente e, por isso, espera-se ter a maior incidência de SEP. Os antipsicóticos atípicos listados (*quetiapina* e *clozapina*) devem ser considerados de baixa potência com base na sua dosagem comum e são considerados com o menor risco de SEP.

11.6 Qual dos antipsicóticos a seguir tem o maior potencial sedativo e às vezes é usado questionavelmente como hipnótico em certo cenários clínicos?

A. *Flufenazina.*
B. *Tiotixeno.*
C. *Quetiapina.*
D. *Haloperidol.*
E. *Iloperidona.*

Resposta correta = C. *Quetiapina* tem intensos efeitos anti-histamínicos que causam sedação e é usada algumas vezes em doses baixas como hipnótico sedativo, mesmo que esse uso seja considerado extrabula. Os outros antipsicóticos listados são mais fracos no bloqueio do receptor da histamina e por isso não são sedativos.

11.7 Um homem de 30 anos tratado com *haloperidol* por diagnóstico de esquizofrenia é considerado bem tratado sintomaticamente por seus sintomas psicóticos. Contudo, ele registra intranquilidade e incapacidade de permanecer quieto na mesa de jantar, e seus familiares relatam que ele caminha para cima e para baixo frequentemente. Qual a melhor medicação para tratar essa acatisia causada por antipsicótico?

A. *Benzotropina.*
B. *Dantroleno.*
C. *Amoxapina.*
D. *Bromocriptina.*
E. *Propranolol.*

Resposta correta = E. O *propranolol*, um bloqueador β, é considerado o fármaco de escolha no manejo da acatisia causada por antipsicótico. A *benzotropina* é mais eficaz para o pseudoparkinsonismo e distonias agudas. A *amoxapina* é um antidepressivo que está associado com SEP. A *bromocriptina* é mais eficaz contra sintomas tipo Parkinson, e o *dantroleno* é um relaxante muscular reservado para o manejo de alguns sintomas da síndrome neuroléptica maligna.

booksmedicos.org

11.8 Qual dos seguintes antipsicóticos está disponível em formulação de longa ação e pode ser útil a pacientes com dificuldade de aderir ao tratamento?

A. *Asenapina.*
B. *Clorpromazina.*
C. *Clozapina.*
D. *Quetiapina.*
E. *Risperidona.*

Resposta correta = E. A *risperidona* está disponível em formulação de longa ação contendo microesferas de *risperidona*. Os outros fármacos citados não têm formulações de longa ação. *Aripiprazol*, *flufenazina*, *haloperidol*, *olanzapina* e *paliperidona* são outros antipsicóticos disponíveis em formulações de longa ação.

11.9 Qual dos seguintes antipsicóticos está mais associado com a possibilidade de discrasias hematológicas, como agranulocitose, em paciente tratado contra esquizofrenia?

A. *Clorpromazina.*
B. *Buspirona.*
C. *Lítio.*
D. *Clozapina.*
E. *Asenapina.*

Resposta correta = D. *Clozapina* é a única medicação antipsicótica com advertência em tarja preta e risco de agranulocitose em cerca de 1% dos pacientes tratados. Assim, requer monitoração regular da contagem de leucócitos. Ainda que outros antipsicóticos tenham casos registrados de discrasias de sangue, a *clozapina* é considerada de maior risco.

11.10 Qual antipsicótico tem sido mais associado com prolongamento significativo do intervalo QT e deve ser usado com cautela em pacientes com arritmias preexistentes ou que usam outros fármacos associados com prolongamento do intervalo QT?

A. *Tioridazina.*
B. *Risperidona.*
C. *Asenapina.*
D. *Lurasidona.*
E. *Aripiprazol.*

Resposta correta = A. Dos antipsicóticos listados, a *tioridazina* tem o maior risco de causar prolongamento do intervalo QT. Embora essa seja uma advertência geral para todos os antipsicóticos, a *tioridazina* tem advertência em tarja preta sugerindo que está associada com maior risco.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 12

# Antiepilépticos

Jeannine M. Conway e Angela K. Birnbaum

## I. RESUMO

Aproximadamente 10% da população tem pelo menos uma convulsão durante sua vida. Globalmente, a epilepsia é o terceiro distúrbio neurológico mais comum, logo atrás da doença cerebrovascular e da doença de Alzheimer. A epilepsia não é uma entidade simples, mas um conjunto de diferentes tipos de convulsões e síndromes originadas por vários mecanismos que têm em comum a descarga repentina, excessiva e sincronizada dos neurônios cerebrais. Essa atividade elétrica anormal pode resultar em uma variedade de eventos, incluindo perda de consciência, movimentos anormais, comportamento atípico ou desigual e percepção distorcida de duração limitada, mas recorrente se não for tratada. O local de origem dos disparos neuronais anormais determina os sintomas produzidos. Por exemplo, se o córtex motor estiver envolvido, o paciente pode sofrer de movimentos anormais ou convulsão generalizada. Ataques originados nos lobos parietal ou occipital podem incluir alucinações visuais, auditivas e olfatórias. Medicamentos são o modo mais comum de tratar pacientes com epilepsia. Em geral, as convulsões podem ser controladas com medicamento em cerca de 75% dos pacientes. Pode ser necessária mais de uma medicação para otimizar o controle das convulsões, e alguns pacientes nunca conseguem obter controle total. Um resumo dos fármacos antiepiléticos é apresentado na Figura 12.1.

| APROVADOS ANTES DE 1990 |
|---|
| *Carbamazepina* |
| *Diazepam* |
| *Divalproex* |
| *Etossuximida* |
| *Fenitoína* |
| *Fenobarbital* |
| *Lorazepam* |
| *Primidona* |
| **APROVADOS DEPOIS DE 1990** |
| *Clobazam* |
| *Eslicarbazepina* |
| *Ezogabina* |
| *Felbamato* |
| *Fosfenitoína* |
| *Gabapentina* |
| *Lacosamida* |
| *Lamotrigina* |
| *Levetiracetam* |
| *Oxcarbazepina* |
| *Perampanel* |
| *Pregabalina* |
| *Rufinamida* |
| *Tiagabina* |
| *Topiramato* |
| *Vigabatrina* |
| *Zonisamida* |

**Figura 12.1**
Resumo dos antiepilépticos.

## II. ETIOLOGIA DAS CONVULSÕES

Na maioria dos casos, a epilepsia não tem causa identificável. Áreas focais funcionalmente anormais podem ser ativadas por alterações em fatores fisiológicos, como alteração em gases sanguíneos, pH, eletrólitos e glicemia, e alterações em fatores ambientais, como privação do sono, ingestão de álcool e estresse. A descarga neuronal na epilepsia resulta do disparo de uma pequena população de neurônios em alguma área específica do cérebro denominada foco primário. Técnicas de neuroimagens, como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e tomografia de coerência por emissão de fótons, podem identificar áreas de interesse (Fig. 12.2).

booksmedicos.org




**Figura 12.2**

Região do cérebro de um indivíduo epilético mostrando aumento do fluxo sanguíneo durante uma crise.

A epilepsia pode ser devida a uma causa genética, estrutural ou metabólica, ou sua causa pode ser desconhecida. Ainda que haja múltiplas síndromes epiléticas específicas que incluem outros sintomas além das convulsões, não é objetivo deste capítulo discuti-las.

### A. Epilepsia genética

Essas crises resultam de uma anormalidade herdada no sistema nervoso central (SNC). Algumas mutações genéticas foram identificadas em síndromes epiléticas. A obtenção de anamnese familiar detalhada pode fornecer informações importantes para avaliar a possibilidade de ligação genética às convulsões.

### B. Epilepsia estrutural ou metabólica

Inúmeras causas, como uso de fármacos ilícitos, tumores, traumatismo encefálico, hipoglicemia, infecção meníngea e retirada rápida do álcool em um indivíduo alcoólatra, podem desencadear as crises. Em casos em que a causa de uma convulsão pode ser determinada e corrigida, pode não ser necessária a medicação. Por exemplo, a convulsão que é causada por reação a fármaco não é epilepsia e não requer tratamento crônico. Em outras situações, quando a causa primária das convulsões não pode ser corrigida, pode ser necessária medicação antiepilética.

### C. Causas desconhecidas

Quando não há evidência de causa anatômica específica para as crises, como traumatismo ou neoplasia, o paciente pode ser diagnosticado com convulsões em que a causa subjacente é desconhecida. A maioria dos casos de epilepsia deve-se a causas desconhecidas. Os pacientes podem ser tratados cronicamente com antiepiléticos ou estimulantes vagais.

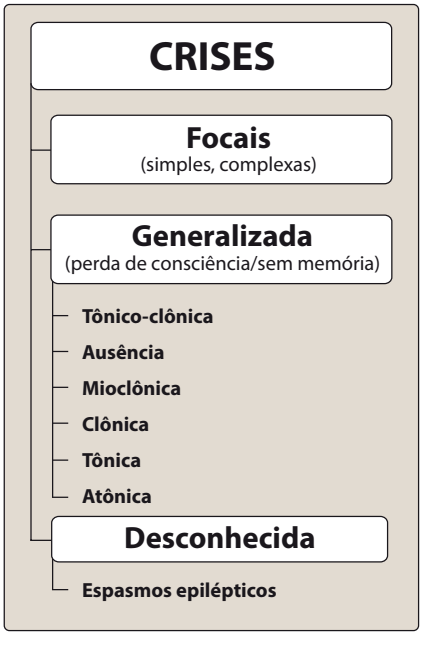



**Figura 12.3**

Classificação das epilepsias.

## III. CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES

É importante classificar corretamente as crises para determinar o tratamento apropriado. As crises são classificadas com base em local de origem, etiologia, correlação eletrofisiológica e apresentação clínica. A nomenclatura desenvolvida pela International League Against Epilepsy (Liga Internacional Contra a Epilepsia) é considerada a via padrão para classificar convulsões e síndromes epiléticas (Fig. 12.3). As crises são classificadas em dois grupos gerais: focal e generalizada.

### A. Focais

A crise focal envolve somente uma porção do cérebro, normalmente parte de um lobo de um hemisfério. Os sinais de cada tipo de crise dependem do local da descarga neuronal e da extensão pela qual a atividade elétrica se espalha nos demais neurônios do cérebro. Crises focais podem evoluir, tornando-se crises tônico-clônicas generalizadas.

1. **Parciais simples:** Essas crises são causadas por um grupo de neurônios hiperativos que apresentam atividade elétrica anormal e fica confinada em um local único no cérebro. A descarga elétrica não se alastra, e o paciente não perde a consciência ou a percepção. Com frequência, o paciente apresenta atividade anormal em um dos membros ou em um grupo muscular controlado pela região

booksmedicos.org

cerebral que apresenta o distúrbio. O paciente também pode apresentar distorções sensoriais. A atividade pode se alastrar. Crises parciais simples podem ocorrer em qualquer idade.

2. **Parciais complexas:** Essas crises provocam alucinações sensoriais complexas e distorção mental. A disfunção motora pode envolver movimentos mastigatórios, diarreia e/ou micção. A consciência se altera. A crise parcial simples pode se alastrar, tornar-se complexa e então evoluir para uma convulsão generalizada secundária. As crises parciais complexas podem ocorrer em qualquer idade.

## B. Generalizadas

As crises generalizadas podem iniciar localmente e então avançar, incluindo descargas elétricas anormais pela totalidade de ambos os hemisférios cerebrais. As crises generalizadas primárias podem ser convulsivas ou não convulsivas, e o paciente normalmente apresenta perda imediata da consciência.

1. **Tônico-clônicas:** Essas crises resultam em perda da consciência, seguida das fases tônica (de contração contínua) e clônica (de contração e relaxamento rápidos). A crise pode ser seguida por um período de confusão e exaustão, devido à depleção de glicose e dos estoques energéticos.

2. **Ausências:** Essas crises envolvem uma perda breve, abrupta e autolimitante da consciência. Em geral, iniciam-se em pacientes de 3 a 5 anos de idade e perduram até a puberdade ou mais. O paciente permanece com o olhar fixo e pisca rapidamente, o que dura de 3 a 5 segundos. A crise de ausência tem um pico muito distinto de 3 picos de registro de atividade elétrica no EEG por segundo e descarga em ondas vista no eletrencefalograma (EEG).

3. **Mioclônicas:** Essas crises consistem em episódios curtos de contração muscular que podem recorrer por vários minutos. Em geral, elas ocorrem após o despertar e se revelam como breves contrações espasmódicas dos membros. As crises mioclônicas ocorrem em qualquer idade, mas em geral iniciam na puberdade ou no adulto jovem.

4. **Clônicas:** Essas crises consistem em episódios curtos de contração muscular que podem parecer muito com crises mioclônicas. A consciência está mais comprometida nas crises clônicas em comparação com as mioclônicas.

5. **Tônicas:** Essas crises envolvem aumento do tônus nos músculos extensores e, em geral, duram menos de 60 segundos.

6. **Atônicas:** Também chamadas de ataques de queda, essas crises se caracterizam pela perda súbita de tônus muscular.

## C. Mecanismo de ação das medicações antiepiléticas

Os fármacos reduzem as crises por meio de mecanismos como bloqueio dos canais voltagem-dependentes ($Na^+$ ou $Ca^{2+}$), potencializando impulsos inibitórios gabaérgicos e interferindo na transmissão excitatória do glutamato. Alguns antiepiléticos parecem ter múltiplos alvos no SNC, ao passo que o mecanismo de ação de alguns fármacos é mal

booksmedicos.org

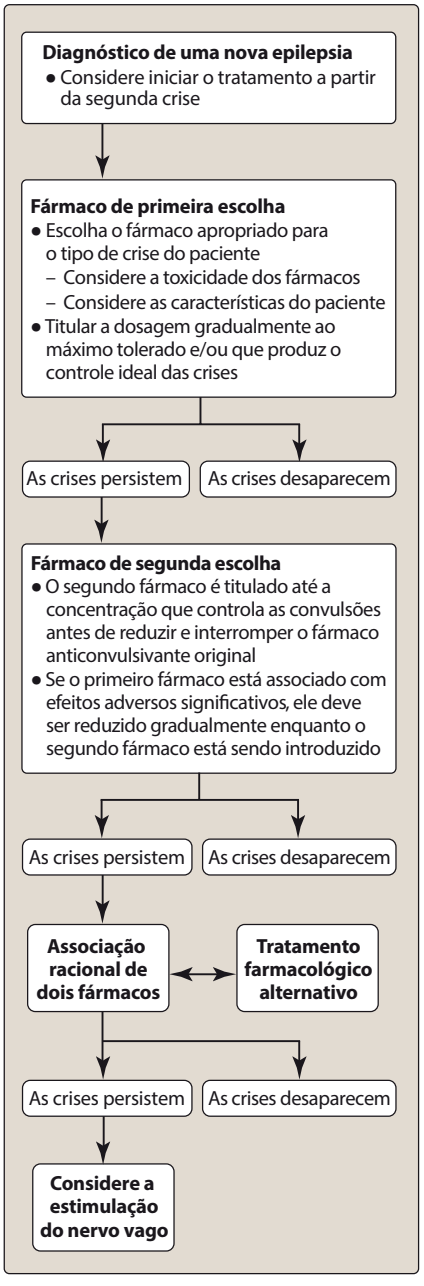



**Figura 12.4**

Estratégias terapêuticas para controle de uma epilepsia diagnosticada.

definido. A medicação antiepilética suprime as crises, mas não cura nem previne a epilepsia.

## IV. SELEÇÃO DO FÁRMACO

A escolha do tratamento farmacológico se baseia no tipo específico de crise, nas variáveis do paciente (p. ex., idade, condições mórbidas simultâneas, estilo de vida e preferências pessoais) e nas características do fármaco (como custos e interações com outros fármacos). Por exemplo, crises de início focal são tratadas com medicamentos diferentes dos usados em crises generalizadas primárias, ainda que a relação de fármacos eficazes se sobreponha. A toxicidade do fármaco e as características do paciente são as principais considerações na seleção do fármaco. Em pacientes, recém-diagnosticados, é instituída monoterapia com um único fármaco até que a crise seja controlada ou que ocorram sinais de toxicidade (Fig. 12.4). Comparados àqueles que recebem tratamento associado, os pacientes submetidos à monoterapia apresentam maior adesão à medicação e menos efeitos adversos. Se a crise não é controlada com a primeira medicação, é considerada a monoterapia com fármaco alternativo ou a adição de outro fármaco (Fig. 12.5). Se isso falhar, deve ser considerado outro manejo médico (estimulação vagal, cirurgia, etc.). O conhecimento dos antiepiléticos disponíveis e seus mecanismos de ação, farmacocinética, potencial de interação com outros fármacos e efeitos adversos é essencial para o tratamento bem-sucedido do paciente.

## V. ANTIEPILÉPTICOS

Durante os últimos 20 anos, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou várias novas medicações antiepiléticas (Fig. 12.1). Alguns desses fármacos são considerados vantajosos em comparação com os aprovados antes de 1990 em termos de farmacocinética, tolerância e risco de interações entre fármacos. Contudo, os estudos não demonstraram que os novos fármacos são significativamente mais eficazes do que os antigos. Por essa razão, os antiepiléticos são apresentados a seguir em ordem alfabética, em vez de ordenados por eficácia. A Figura 12.6 resume as propriedades farmacocinéticas dos antiepiléticos, e a Figura 12.7 apresenta os efeitos adversos comuns. Comportamento suicida e ideias suicidas foram identificados como risco da medicação antiepilética. Além disso, praticamente todas as medicações antiepiléticas foram associadas com reações multiorgânicas de hipersensibilidade, uma reação idiossincrática rara caracterizada por urticária, febre e envolvimento orgânico sistêmico.

### A. Ácido valproico e divalproex

Mecanismos de ação possíveis desses fármacos incluem bloqueio de canais de sódio, bloqueio da transaminase GABA e ações nos canais de cálcio tipo T. Os mecanismos variados oferecem um amplo espectro de atividade contra crises epilépticas. São eficazes para o tratamento de epilepsias focais e primárias generalizadas. O ácido valproico está disponível como ácido livre. O *divalproex sódico* é a associação de *valproato de sódio* e ácido valproico, que é convertido em *valproato* quando alcança o trato gastrintestinal (TGI). Ele foi desenvolvido para melhorar a tolerância gastrintestinal (GI) do ácido valproico. Todos os sais disponíveis são equivalentes em eficácia (ácido *valproico* e *valproato de*

booksmedicos.org

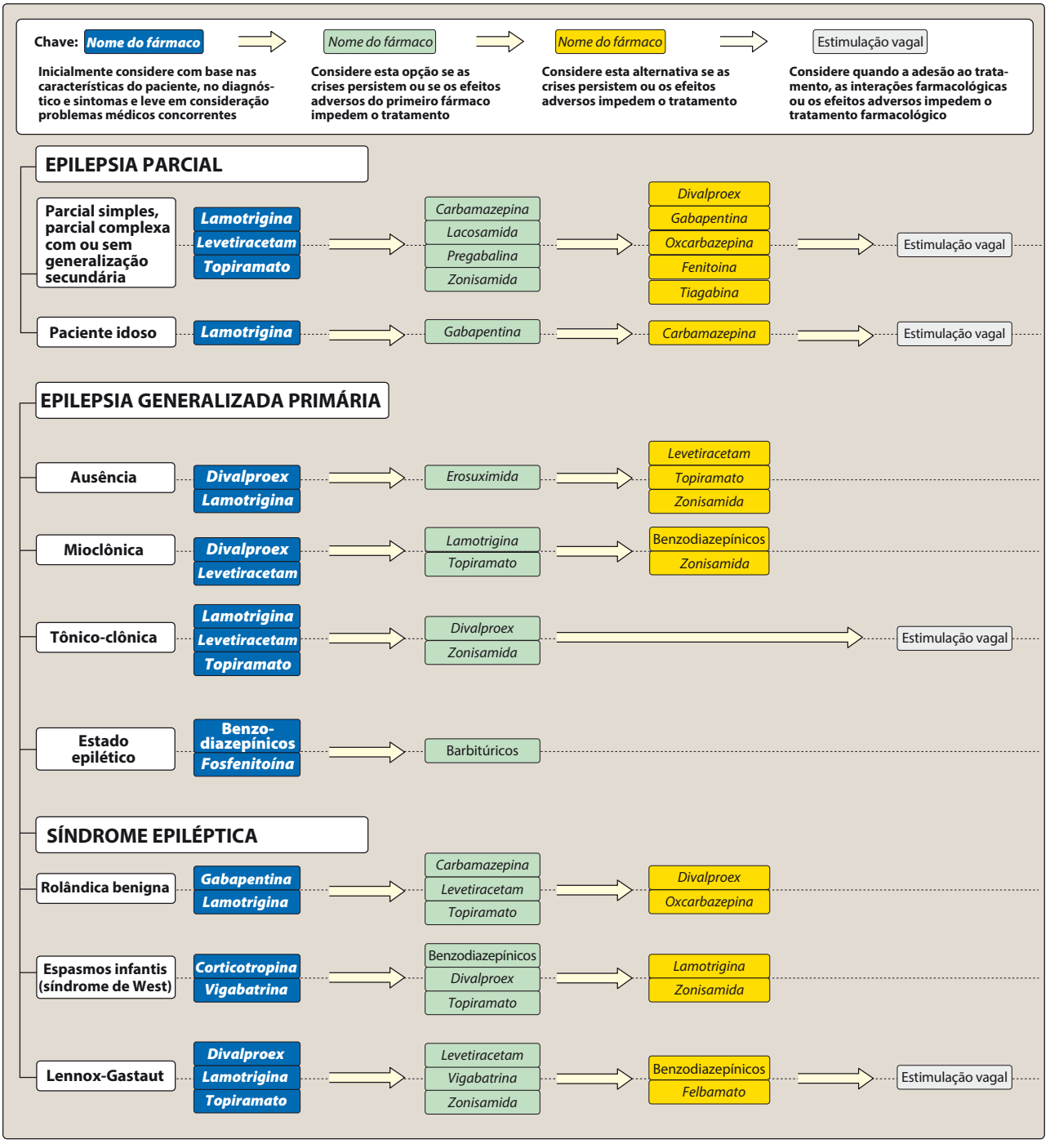



**Figura 12.5**

Indicações terapêuticas para os anticonvulsivantes. Benzodiazepínicos, *diazepam* e *lorazepam*.

*sódio*). Os produtos comerciais estão disponíveis em formulações com múltiplos sais e dosagens e com liberação prolongada. Por isso, o risco de erros de medicação é elevado, sendo essencial estar familiarizado com todas as preparações. O *valproato* inibe o metabolismo dos sistemas CYP2C9, UGT e epóxido hidrolase (Fig. 12.8). Toxicidade hepática

booksmedicos.org

| ANTIEPILÉPTICO | LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS* | MEIA-VIDA | METABÓLITO ATIVO | PRINCIPAL ÓRGÃO DE ELIMINAÇÂO | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS |
|---|---|---|---|---|---|
| *Carbamazepina* | Moderada | 6-15 | CBZ-10,11-epóxido | Fígado | ✔ |
| *Acetato de eslicarbazepina*^^ | Baixa | 8-24 | Eslicarbazepina (S-licarbazepina) | Rins | ✔ |
| *Etossuximida* | Baixa | 25-26 | | Fígado | ✔ |
| *Ezogabina* | Moderada | 7-11 | Metabólito monoacetilado | Fígado | ✔ |
| *Felbamato* | Baixa | 20-23 | | Rins /Fígado | ✔ |
| *Fosfenitoína*** | Alta | 12-60 | Fenitoína | Fígado | ✔ |
| *Gabapentina* | Baixa | 5-9 | | Rins | |
| *Lacosamida* | Baixa | 13 | | Vários | |
| *Lamotrigina* | Baixa | 25-32 | | Fígado | ✔ |
| *Levetiracetam* | Baixa | 6-8 | | Hidrólise | |
| *Oxcarbazepina*** | Baixa | 5-13 | Metabólito monoidroxi (MHD) | Fígado | ✔ |
| *Fenobarbital* | Baixa | 72-124 | | Fígado | ✔ |
| *Fenitoína* | Alta | 12-60 | | Fígado | ✔ |
| *Primidona* | Alta | 72-124 | Fenobarbital, PEMA | Fígado | ✔ |
| *Perampanel*^ | Alta | 105 | | Fígado | ✔ |
| *Pregabalina* | Baixa | 5-6,5 | | Rins | |
| *Rufinamida* | Baixa | 6-10 | | Fígado | ✔ |
| *Tiagabina* | Alta | 7-9 | | Fígado | ✔ |
| *Topiramato* | Baixa | 21 | | Vários | ✔ |
| *Vigabatrina* | Baixa | 7,5 | | Rins | ✔ |
| Ácido *valproico (Divalproex)* | Moderada/alta | 6-18 | Vários | Fígado | ✔ |
| *Zonisamida* | Baixa | 63 | | Fígado | ✔ |

**Figura 12.6**

Resumo da farmacocinética dos antiepiléticos usados em tratamento crônico.

* Baixo = 60% ou menos, moderado = 61%-85%, Alto = > 85%; ^ Aprovação nova. Disponíveis resultados limitados em pacientes.

** Pró-fármaco.

booksmedicos.org

é rara e pode causar aumento das enzimas hepáticas, que devem ser monitoradas frequentemente. A teratogenicidade também é uma grande preocupação.

## B. Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos se ligam aos receptores do GABA, que são inibitórios, para reduzir a taxa de disparos. A maioria dos benzodiazepínicos é reservada para emergências ou tratamento de crises agudas, devido à sua tolerância. Contudo, *clonazepam* e *clobazam* podem ser prescritos como auxiliares no tratamento em tipos particulares de crises. O *diazepam* também está disponível para administração retal para evitar ou interromper convulsões tônico-clônicas generalizadas prolongadas ou agrupadas, quando a administração oral não é possível.

## C. Carbamazepina

A *carbamazepina* bloqueia os canais de sódio, inibindo, assim, a geração de potenciais de ação repetitivos no foco epilético e evitando seu alastramento. Ela é eficaz para tratar as crises focais e, adicionalmente, as convulsões tônico-clônicas generalizadas, a neuralgia do trigêmio e os transtornos bipolares. A *carbamazepina* tem absorção lenta e errática após administração por via oral e pode variar de genérico para genérico, resultando em amplas variações de concentração sérica. Ela induz sua própria biotransformação, resultando em concentrações séricas menores nas doses mais altas. A *carbamazepina* é indutora das enzimas CYP1A2, CYP2C e CYP3A e da uridina 5'-difosfato (UDP) – glicuronosiltransferase (UGT), o que aumenta a depuração de outros fármacos (Fig. 12.8). Pode ser notada hiponatremia em alguns pacientes, especialmente em idosos, o que requer a troca de medicação. A *carbamazepina* não deve ser prescrita para pacientes com crises de ausência, porque pode aumentá-las.

## D. Eslicarbazepina

*Acetato de eslicarbazepina* é uma pró-fármaco convertida ao metabólito ativo *eslicarbazepina* (S-licarbazepina) por hidrólise. S-licarbazepina é o metabólito ativo da *oxcarbazepina* (ver adiante). Ela é um bloqueador do canal de sódio disparado por voltagem e aprovada contra crises de início parcial em adultos. A *eslicarbazepina* tem farmacocinética linear e é eliminada por glicuronidação. O perfil de efeitos adversos inclui tonturas, sonolência, diplopia e cefaleia. Reações adversas graves como urticária, efeitos psiquiátricos e hiponatremia ocorrem raramente.

## E. Etossuximida

*A etossuximida* reduz a propagação da atividade elétrica anormal no cérebro provavelmente inibindo os canais de cálcio tipo T. Ela é eficaz apenas no tratamento de crises de ausência.

## F. Ezogabina

A *ezogabina* parece abrir canais de potássio tipo M disparados por voltagem, levando à estabilização do potencial de repouso. A *ezogabina* tem farmacocinética linear sem interações com outros fármacos nas dosagens baixas. Os efeitos adversos são retenção urinária, prolongamento do intervalo QT, coloração azulada da pele e anormalidade na retina.

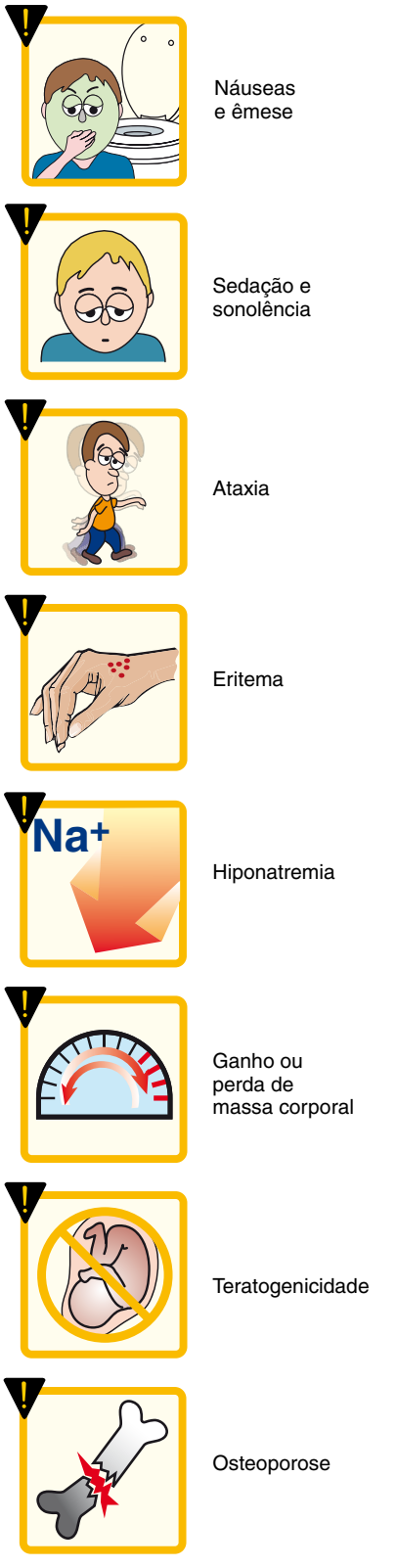



**Figura 12.7**
Principais efeitos adversos dos anticonvulsivantes.

booksmedicos.org

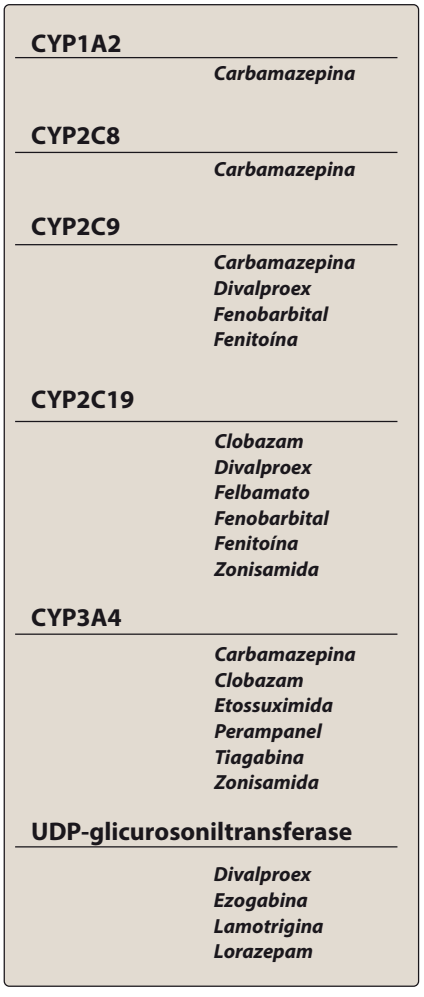



**Figura 12.8**

Biotransformação dos antiepiléticos pelas CYP.

## G. Felbamato

O *felbamato* tem amplo espectro de ação anticonvulsivante com múltiplos mecanismos propostos, incluindo o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente, competindo com o local de ligação do coagonista glicina no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato, bloqueando canais de cálcio e potencializando a ação do GABA. O *felbamato* é um inibidor dos fármacos biotransformados por CYP2C19 e induz os fármacos biotransformados por CYP3A4. Ele é reservado para uso em epilepsias refratárias (particularmente a síndrome Lennox-Gastaut) devido ao risco de anemia aplástica (cerca de 1:4.000) e insuficiência hepática.

## H. Fenitoína e fosfenitoína

A *fenitoína* bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes, ligando-se seletivamente ao canal no estado inativo e tornando lenta a sua recuperação. Ela é eficaz para o tratamento de crises focais e tônico-clônicas generalizadas e no tratamento do estado epilético. A *fenitoína* induz os sistemas enzimáticos CYP2C, CYP3A e UGT, acelerando a biotransformação dos fármacos substratos desses sistemas. Ela exibe biotransformação por enzima saturável, resultando em propriedades farmacocinéticas não lineares (pequenos aumentos na dose diária podem produzir grandes aumentos na concentração no plasma, resultando em toxicidade induzida por fármaco) (Fig. 12.9). Ocorre depressão do SNC, particularmente no cerebelo e no sistema vestibular, causando nistagmo e ataxia. Os idosos são muito suscetíveis a este efeito. Hiperplasia gengival pode levar ao crescimento da gengiva sobre os dentes (Fig. 12.10). O uso por tempo prolongado pode levar ao desenvolvimento de neuropatias periféricas e osteoporose. Embora a *fenitoína* seja vantajosa por seu baixo custo, o preço real do tratamento pode ser muito maior, considerando o potencial de toxicidade grave e os efeitos adversos.

A *fosfenitoína* é um pró-fármaco que rapidamente é convertido em *fenitoína* no sangue (em poucos minutos). Ao passo que a *fosfenitoína* pode ser administrada por via intramuscular (IM), a *fenitoína sódica* nunca deve ser administrada por essa via, pois causa lesão tecidual e necrose. A *fosfenitoína* é o fármaco de escolha e padrão quando se precisa do efeito da fenitoína por via intravenosa ou intramuscular. Devido a denominações com sons e apresentações similares, há risco de ocorrerem erros de prescrições. A denominação comercial da fosfenitoína é Cerebyx®, que pode ser confundida facilmente com Celebrex®, um inibidor da cicloxigenase-2, ou com Celexa®, um antidepressivo.

## I. Fenobarbital e primidona

O mecanismo de ação primário do *fenobarbital* é a potenciação dos efeitos inibitórios dos neurônios mediados por GABA (ver Cap. 9). A *primidona* é biotransformada a *fenobarbital* (principalmente) e feniletilmalonamida, ambos com atividade anticonvulsivante. O *fenobarbital* é usado principalmente no tratamento do estado epilético quando outros fármacos falham.

## J. Gabapentina

A *gabapentina* é um análogo do GABA. Contudo, ela não atua nos receptores GABA, potencializa as ações do GABA nem se converte em GABA. O mecanismo de ação preciso é desconhecido. Ela é aprovada como tratamento auxiliar para crises focais e tratamento da neuralgia pós-herpética. A *gabapentina* apresenta farmacocinética não linear (ver

booksmedicos.org

Cap. 1) devido à sua captação do intestino por um sistema de transporte saturável. Ela não se liga às proteínas plasmáticas e é excretada inalterada pelos rins. É necessário diminuir sua dosagem em caso de doenças renais. A *gabapentina* é bem tolerada pelos idosos com crises parciais, devido aos seus efeitos adversos relativamente leves. Ela também é boa escolha para os pacientes idosos porque tem poucas interações com fármacos.

## K. Lacosamida

A *lacosamida in vitro* afeta canais de sódio disparados por voltagem, resultando na estabilização de membranas neuronais hiperexcitáveis e na inibição de disparos neuronais repetitivos. A *lacosamida* se liga à proteína 2 mediadora da resposta colapsina (P2MRC), uma fosfoproteína envolvida na diferenciação neuronal e no controle do crescimento axonal. A função da ligação da P2MRC no controle das convulsões é desconhecido. A *lacosamida* está aprovada para o tratamento auxiliar de convulsões focais. Está disponível como uma formulação injetável. O efeito adverso mais comum que limita o tratamento inclui tonturas, cefaleia e fadiga.

## L. Lamotrigina

A *lamotrigina* bloqueia os canais de sódio, bem como os canais de cálcio alta voltagem-dependentes. A *lamotrigina* é eficaz em uma variedade de tipos de crises, incluindo focais, generalizadas, de ausência e de Lennox-Gestaut. É também usada para tratar o transtorno bipolar. A *lamotrigina* é biotransformada principalmente ao metabólito 2-N-glicuronídeo pela via da UGT1A4. Como com outras medicações antiepiléticas, os indutores gerais aumentam a depuração da *lamotrigina* baixando a concentração, enquanto o *divalproex* resulta em diminuição significativa na depuração de *lamotrigina* (maiores concentrações de *lamotrigina*). A dosagem de *lamotrigina* deve ser reduzida quando se acrescentar *valproato* ao tratamento. É necessária lenta titulação com a *lamotrigina* (particularmente quando se acrescentar *lamotrigina* a regime que inclui *valproato*) devido ao risco de urticária, que pode evoluir para reação grave, ameaçando a vida.

## M. Levetiracetam

O *levetiracetam* é aprovado para o tratamento auxiliar de crises focais, mioclônicas e tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos e crianças. O mecanismo exato de ação anticonvulsivante é desconhecido, mas é sabido que o fármaco tem alta afinidade por uma proteína vesicular sináptica (SV2A). O *levetiracetam* é bem absorvido por via oral e excretado na urina em sua maior parte inalterado, resultando em pouca ou nenhuma interação com fármacos. O *levetiracetam* pode causar alterações de humor que podem exigir diminuição da dosagem ou alteração do fármaco.

## N. Oxcarbazepina

A *oxcarbazepina* é um pró-fármaco que é rapidamente reduzido ao metabólito 10-monoidróxi (MHD), responsável pela atividade anticonvulsivante. O MHD bloqueia canais de sódio, prevenindo o alastramento das descargas anormais. A modulação dos canais de cálcio também é uma das hipóteses. Está aprovada para uso em adultos e crianças com crises de ataque focal. A *oxcarbazepina* é indutora menos potente do CYP3A4 e do UGT do que a *carbamazepina*. O efeito adverso de hiponatremia limita seu uso em idosos.

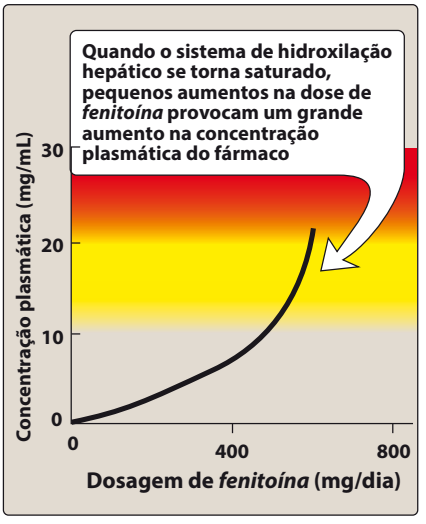



**Figura 12.9**

Efeito não linear da dosagem de *fenitoína* sobre a sua concentração plasmática.

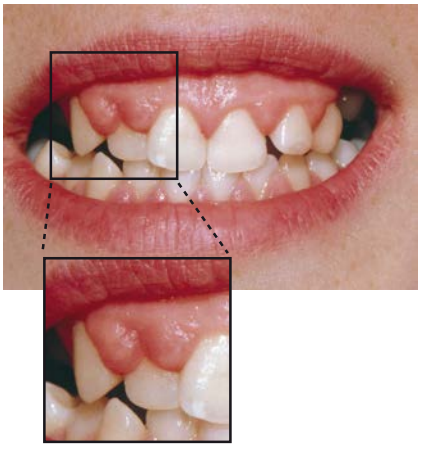


**Figura 12.10**

Hiperplasia gengival em paciente tratado com *fenitoína*.

booksmedicos.org

## O. Perampanel

*Perampanel* é um antagonista ácido $\alpha$-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico seletivo que resulta em atividade excitatória reduzida. O *perampanel* tem longa meia-vida, permitindo dosificação única por dia. Está aprovado como tratamento auxiliar de crises de começo focal em pacientes a partir dos 12 anos de idade. Esse fármaco é um antiepilético novo, e apenas dados limitados em pacientes estão disponíveis.

## P. Pregabalina

A *pregabalina* se liga ao local $\alpha_2$-$\delta$, uma subunidade auxiliar de canais de cálcio disparado por voltagem no SNC, inibindo a liberação do neurotransmissor excitatório. A função exata que isso tem no tratamento é desconhecida, mas o fármaco comprovou eficácia em crises de início focal, neuropatia periférica diabética, neuralgia pós-herpética e fibromialgia. Mais de 90% da *pregabalina* é eliminada por via renal. São necessários ajustes de dosagens em casos de disfunções renais. Não tem biotransformação significativa e apresenta poucas interações com fármacos. Aumento de massa corporal e edema periférico foram observados.

## Q. Rufinamida

A *rufinamida* atua nos canais de sódio. Está aprovada para o tratamento auxiliar de crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em crianças com mais de 4 anos e em adultos. A *rufinamida* é um inibidor fraco da CYP2E1 e um indutor fraco da CYP3A4. Os alimentos aumentam a absorção e o pico de concentração no soro. As concentrações séricas de *rufinamida* são afetadas por outras medicações antiepiléticas. Como com outras medicações antiepiléticas, ela é induzida pela *carbamazepina* e pela *fenitoína*, e inibida quando administrada com *valproato*. Os efeitos adversos incluem o potencial para diminuição do intervalo QT. Pacientes com síndrome familiar de QT curto não devem ser tratados com *rufinamida*.

## R. Tiagabina

A *tiagabina* bloqueia a captação de GABA pelos neurônios pré-sinápticos, permitindo que haja uma maior quantidade de GABA disponível para ligação com o receptor; assim, aumenta a atividade inibitória. A *tiagabina* é eficaz como tratamento auxiliar nas crises de início parcial. No acompanhamento pós-comercialização ocorreram convulsões em pacientes usando *tiagabina* que não tinham epilepsia. A *tiagabina* não deve ser usada para outras indicações além da epilepsia.

## S. Topiramato

O *topiramato* tem mecanismos de ação múltiplos. Ele bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes, diminui as correntes de cálcio de alta voltagem (tipo L), inibe a anidrase carbônica e pode atuar em locais do glutamato (NMDA). O *topiramato* é eficaz para uso em epilepsias parciais e primárias generalizadas. Também é aprovado no tratamento da enxaqueca. Inibe a CYP2C19 e é induzido por *fenitoína* e *carbamazepina*. Os efeitos adversos incluem sonolência, perda de massa corporal e parestesias. Cálculos renais, glaucoma, oligoidrose (sudorese reduzida) e hipertermia também foram registrados.

## T. Vigabatrina

A *vigabatrina* atua como inibidor irreversível da transaminase GABA (GABA-T). A GABA-T é a enzima responsável pelo metabolização do GABA.

booksmedicos.org

A *vigabatrina* está associada com a perda leveou moderada do campo visual em 30% dos pacientes ou mais. Nos Estados Unidos esse fármaco está disponível somente por meio de médicos e farmácias que participam do programa SHARE de distribuição restrita.*

### U. Zonisamida

A *zonisamida* é um derivado sulfonamida com amplo espectro de ação. O fármaco tem múltiplos efeitos, incluindo o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e das correntes de cálcio do tipo T. Tem atividade anidrase carbônica limitada. A *zonisamida* está aprovada para pacientes com epilepsia focal. Ela é biotransformada pela isoenzima CYP3A4 e pode, em menor extensão, ser afetado pela CYP3A5 e pela CYP2C19. Além dos efeitos adversos típicos dos antiepilépticos no SNC, a *zonisamida* pode causar cálculos renais. Foi registrada oligoidrose, e os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento na temperatura corporal e à redução da sudorese. A *zonisamida* é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a sulfonamidas ou inibidores da anidrase carbônica.

## VI. ESTADO EPILÉTICO

No estado epilético, ocorrem duas ou mais crises sem recuperação plena da consciência entre os episódios. Essas crises podem ser focais ou generalizadas primárias, convulsivas ou não convulsivas. O estado epilético ameaça a vida e exige tratamento de emergência, consistindo na administração de medicação de ação rápida, como um benzodiazepínico, seguida de uma medicação de ação mais lenta, como a *fenitoína.*

## VII. SAÚDE DA MULHER E EPILEPSIA

Mulheres em idade fértil com epilepsia precisam de avaliação de seus medicamentos antiepiléticos em relação à contracepção e ao planejamento da gravidez. Vários antiepiléticos aumentam a biotransformação dos contraceptivos hormonais com possibilidade de torná-los ineficazes, incluindo *fenitoína*, *fenobarbital*, *carbamazepina*, *topiramato*, *oxcarbazepina*, *rufinamida* e *clobazam*. Estes fármacos aumentam a biotransformação dos contraceptivos, independentemente do sistema de administração usado (p. ex., adesivo, anel, implante ou pílula oral). Planejar a gestação é vital, pois vários antiepiléticos têm potencial de afetar o desenvolvimento fetal e causar malformações. Todas as mulheres que consideram a gestação devem receber dosagens elevadas de ácido fólico (1 a 5 mg) antes da concepção. *Divalproex* e os barbitúricos devem ser evitados. Se possível, as mulheres medicadas com *divalproex* devem receber outro tratamento antes da gestação e ser informadas sobre o potencial de defeitos genéticos, incluindo anormalidades comportamentais e cognitivas (Fig. 15.10) e defeitos de tubo neural. A farmacocinética do medicamento antiepilético e a frequência e a gravidade das crises podem mudar durante a gestação. É importante a paciaente ser acompanhada pelo obstetra e pelo neurologista. Nos EUA, todas as gestantes com epilepsia são estimuladas a registrar-se no Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (Registro de Gestantes – Medicamentos Antiepiléticos). A Figura 12.12 resume características importantes das medicações antiepiléticas.

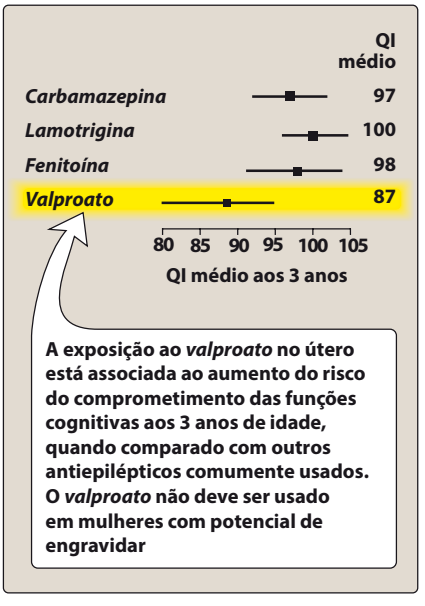



**Figura 12.11**

Função cognitiva aos 3 anos de idade depois de exposição fetal a altas dosagens de antiepiléticos. A média (quadrado preto) e 95% do intervalo de confiança (linhas horizontais) são mostrados para QI de crianças em função dos antiepiléticos.

*N.T. No Brasil este medicamento está disponível sob prescrição.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | MECANISMO DE AÇÃO | EFEITOS ADVERSOS E COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| ***Carbamazepina*** | **Bloqueia canais de $Na^+$** | Hiponatremia, sonolência, fadiga, tonturas e visão turva. O uso também está associado com síndrome de Steven-Johnson. Discrasias do sangue: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemias |
| ***Divalproex*** | **Mecanismo múltiplo** | Aumento de massa corporal, facilidade de lesões, náuseas, tremores, queda de pelos, distúrbios TGI, lesão hepática, alopecia e sedação. Foram observados insuficiência hepática, pancreatite e efeitos teratogênicos. Amplo espectro de atividade anticonvulsiva |
| ***Acetato de eslicarbazepina*** | **Bloqueia os canais de $Na^+$** | Náuseas, urticária, hiponatremia, cefaleia, sedação, tontura, vertigens, ataxia e diplopia |
| ***Etossuximida*** | **Bloqueia canais de $Ca^{2+}$** | Sonolência, hiperatividade, náuseas, sedação, distúrbios TGI, aumento de massa corporal, letargia, LES e erupções. Podem ocorrer discrasias do sangue; deve ser feito HGM completo periódico. A interrupção abrupta pode causar convulsões |
| ***Ezogabina*** | **Aumenta os canais de $K^+$** | Retenção urinária, sintomas neuropsiquiátricos, tonturas, sonolência, prolongamento QT, relatos de coloração azulada da pele e alterações na retina |
| ***Felbamato*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Insônia, tonturas, cefaleia, ataxia, aumento de massa corporal e irritabilidade. Anemia aplástica e insuficiência hepática. Amplo espectro de atividade anticonvulsiva. Requer o consentimento do paciente por escrito autorizando o uso |
| ***Fenitoína*** | **Bloqueia canais de $Na^+$** | Hiperplasia gengival, confusão, fala enrolada, visão dupla, ataxia, sedação, tonturas e hirsutismo. Síndrome de StevensJohnson, potencialmente fatal. Não recomendado para uso crônico. É o tratamento primário para o estado epilético (*fosfenitoína*) |
| ***Gabapentina*** | **Desconhecido** | Leve sonolência, tonturas, ataxia, aumento de massa corporal e diarreia. Poucas interações de fármacos. Cem por cento eliminados por via renal |
| ***Lacosamida*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Tonturas, fadiga e cefaleia. Poucas interações de fármacos. Relação V (dos EUA)* |
| ***Lamotrigina*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Náusea, sonolência, tonturas, cefaleia e diplopia. Urticária (síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal). Amplo espectro de atividade anticonvulsiva |
| ***Levetiracetam*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Sedação, tonturas, cefaleia, anorexia, fadiga, infecções e sintomas comportamentais. Poucas interações com fármacos. Amplo espectro de atividade anticonvulsiva |
| ***Oxcarbazepina*** | **Bloqueia canais de $Na^+$** | Náuseas, urticária, hiponatremia, cefaleia, sedação, tonturas, vertigens, ataxia e diplopia |
| ***Perampanel*** | **Bloqueia receptores AMPA glutamato** | Reações psiquiátricas e comportamentais graves, tonturas, sonolência, fadiga, distúrbios ambulação e quedas, longa meia-vida |
| ***Pregabalina*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Aumento de massa corporal, sonolência, tonturas, cefaleia, aumento de massa corporal, diplopia e ataxia. Cem por cento de eliminação renal |
| ***Rufinamida*** | **Desconhecido** | Diminui o intervalo QT. Interações múltiplas com outros fármacos |
| ***Tiagabina*** | **Receptor GABA** | Sedação, aumento de massa corporal, fadiga, cefaleia, tremor, tonturas e anorexia. Múltiplas interações com outros fármacos |
| ***Topiramato*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Parestesia, perda de massa corporal, nervosismo, depressão, anorexia, ansiedade, tremores e queixas cognitivas, cefaleia, oligoidrose. Poucas interações entre fármacos. Amplo espectro de atividade anticonvulsiva |
| ***Vigabatrina*** | **Ligação irreversível do GABA-T** | Perda de visão, sonolência, fadiga, neuropatia periférica, aumento de massa corporal. Disponível somente através do programa SHARE** |
| ***Zonisamida*** | **Mecanismos múltiplos de ação** | Náuseas, anorexia, ataxia, confusão, dificuldade de concentração, sedação parestesia e oligo-hidrose. Amplo espectro de atividade anticonvulsiva |

**Figura 12.12**

Resumo dos antiepiléticos.

Ampa, $\alpha$-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolpropiônico; CBC, contagem sanguínea completa; GABA, ácido $\gamma$-aminobutírico; GABA-T, ácido $\gamma$-aminobutírico transaminase; GI, gastrintestinal; SLE, lúpus eritematoso sistêmico.

*N. de R.T. No Brasil, este fármaco foi incluído em 2014 na lista C1 – Lista de Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial, estabelecida pela Portaria 344, de 12 de maio de 1998.

**N. de R.T. Programa dos EUA que autoriza o médico a usar este fármaco.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

12.1 Um menino de 9 anos de idade foi encaminhado para avaliação neurológica devido a episódios de aparente falta de atenção. Desde o último ano, a criança vem apresentando episódios durante os quais apresenta olhar vago, e seus olhos piscam durante 15 segundos. Imediatamente ele retoma sua atividade anterior. Qual das denominações a seguir melhor descreve as crises desse paciente?

A. Parciais simples.
B. Parciais complexas.
C. Tônico-clônica.
D. Ausências.
E. Mioclônicas.

Resposta correta = D. O paciente apresenta episódios de crises de ausência. A consciência é prejudicada brevemente e começa, em geral, em crianças entre 4 e 12 anos. O diagnóstico inclui obter um EEG, que deve mostrar ondas de 3 Hz generalizadas.

12.2 Uma criança está apresentando crises de ausência que interrompem sua capacidade de prestar atenção nas aulas e em outras atividades. Qual dos seguintes tratamentos será o mais apropriado a essa paciente?

A. *Etossuximida.*
B. *Carbamazepina.*
C. *Diazepam.*
D. *Carbamazepina* mais *primidona*.
E. Observar e aguardar.

Resposta correta = A. O paciente tem muitas crises que interrompem sua capacidade de prestar atenção nas aulas e em outras atividades, o que justificando o tratamento. A monoterapia com fármacos primários é preferida para a maioria dos pacientes. As vantagens da monoterapia incluem menor frequência de efeitos adversos, menos interações entre antiepiléticos, menor custo e maior adesão ao tratamento. *Carbamazepina* e *diazepam* não são indicados para as crises de ausência.

12.3 Qual dos seguintes fármacos é mais útil no tratamento das crises de ausência?

A. *Topiramato.*
B. *Tiagabina.*
C. *Levetiracetam.*
D. *Lamotrigina.*
E. *Zonisamida.*

Resposta correta = D. Dos fármacos listados, a *lamotrigina* tem os melhores resultados nas crises de ausência e é a melhor escolha. *Tiagabina* só é usada contra as crises de início focal. *Topiramato*, *levetiracetam* e *zonisamida* podem ser opções se a *lamotrigina* não funcionar.

12.4 Uma mulher de 25 anos com crises mioclônicas está bem controlada com *valproato*. Ela indica que deseja engravidar no próximo ano. Com relação a sua medicação antiepilética, qual das seguintes opções deve ser considerada?

A. Deixá-la no tratamento atual.
B. Considerar a troca para *lamotrigina*.
C. Considerar a adição de um segundo antiepiléptico.
D. Diminuir a dosagem de *valproato*.

Resposta correta = B. O *valproato* é má escolha para mulheres em idade fértil. É recomendado revisar os medicamentos usados por esta paciente. Se ela não usou nenhum outro antiepilético, pode ser útil considerar outra medicação contra a epilepsia. Os estudos mostram que o uso de *valproato* durante a gestação pode ter efeito prejudicial nas habilidades cognitivas da criança.

12.5 Uma mulher com crises mioclônicas bem controladas com *lamotrigina* engravida e começa a apresentar novas crises. O que está ocorrendo, mais provavelmente?

A. Sua epilepsia se agravou.
B. As concentrações de *lamotrigina* estão aumentando.
C. As concentrações de *lamotrigina* estão diminuindo.
D. A *lamotrigina* deixou de ser eficaz nesta paciente.

Resposta correta = C. A gestação altera a farmacocinética da *lamotrigina*. Conforme a gestação avança, a maioria das mulheres precisa aumentar a dosagem para manter a concentração no sangue e controlar as convulsões.

12.6 Um homem de 42 anos foi encaminhado para avaliação neurológica devido a episódios de aparente “confusão”. Desde o último ano, ele vem apresentando episódios durante os quais apresenta olhar vago e não responde aos questionamentos. Além disso, parece levar vários minutos até se recuperar dos episódios. Qual das seguintes opções melhor descreve este tipo de crise?

A. Focal (parcial simples)
B. Focal (parcial complexa)
C. Tônico-clônica.
D. Ausências.
E. Mioclônicas.

Resposta correta = B. O paciente apresenta episódios de crises parciais complexas. Esse tipo de crise prejudica a consciência e pode ocorrer em qualquer faixa etária. Em geral, o olhar vago é acompanhado de comprometimento da consciência e da evocação. Se questionado, o paciente pode responder de forma inapropriada ou ininteligível. Movimentos automáticos são associados à maioria das crises parciais complexas e envolvem a boca e a face (movimentos de compressão dos lábios, mastigação, degustação e deglutição), membros superiores (movimentos de tatear, cutucar, dedilhar ou apertar), vocalização (resmungos ou repetição de palavras e frases) ou atos mais complexos (como caminhar ou misturar comida no prato).

booksmedicos.org

12.7 Um homem de 52 anos teve várias crises focais complexas durante o último ano. Qual dos seguintes fármacos será o tratamento inicial mais apropriado para esse paciente?

A. *Etossuximida.*
B. *Levetiracetam.*
C. *Diazepam.*
D. *Carbamazepina* mais *primidona*.
E. Observar e aguardar.

Resposta correta = B. O paciente sofreu várias crises, e o risco de não iniciar o tratamento é substancialmente maior do que o risco de tratar suas crises. Como o paciente está com a consciência comprometida durante as crises, ele corre risco de lesões durante o episódio. A monoterapia com fármacos primários é preferida para a maioria dos pacientes. As vantagens da monoterapia incluem menos efeitos adversos, ausência de interações entre antiepiléticos, menor custo e maior adesão ao tratamento. A *etossuximida* e o *diazepam* não são indicados contra crises parciais complexas.

12.8 Um paciente com crises parciais focais complexas foi tratado durante 6 meses com *carbamazepina*, mas agora tem apresentado crises resistentes mais frequentemente. Considera-se acrescentar um segundo fármaco ao regime anticrises. Qual dos seguintes fármacos provavelmente tem menos interação farmacocinética com a *carbamazepina*?

A. *Topiramato.*
B. *Tiagabina.*
C. *Levetiracetam.*
D. *Lamotrigina.*
E. *Zonisamida.*

Resposta correta = C. Dos fármacos listados, todos estão aprovados como auxiliares no tratamento de crises parciais complexas focais; somente o *levetiracetam* não afeta a farmacocinética dos outros antiepiléticos, e outros fármacos não alteram significativamente sua farmacocinética. Entretanto, qualquer dos fármacos listados pode ser acrescentado, dependendo do planejamento e das características do paciente. O tratamento da epilepsia é complexo, e o diagnóstico se baseia na anamnese e pode requerer reavaliação quando o tratamento medicamentoso falha ou as crises aumentam.

12.9 Qual dos seguintes é um fármaco de primeira escolha contra as crises tônico-clônicas generalizadas?

A. *Etossuximida.*
B. *Felbamato.*
C. *Vigabatrina.*
D. *Ezogabina.*
E. *Topiramato.*

Resposta correta = E. O *topiramato* é um antiepilético de amplo espectro indicado contra crises tônico-clônicas generalizadas primárias. A *etossuximida* só deve ser usada nas crises de ausência. O *felbamato* é reservado contra crises refratárias, devido ao risco de causar anemia aplástica e insuficiência hepática. A *vigabatrina* não é indicada contra crises generalizadas e está associada com defeitos no campo visual. A *ezogabina* é indicada contra crises focais e é associada a anormalidades na retina.

12.10 Uma paciente de 75 anos teve um acidente vascular cerebral aproximadamente um mês atrás. Ela continua tendo crises focais pequenas nas quais ela deixa de responder apropriadamente nas rodas de conversa. Qual dos seguintes fármacos é o mais apropriado para tratar essa paciente?

A. *Fenitoína.*
B. *Oxcarbazepina.*
C. *Levetiracetam.*
D. *Fenobarbital.*

Resposta correta = C. O *Levetiracetam* é depurado pelos rins e tem escassas interações com outros fármacos. Pacientes idosos, em geral, têm mais comorbidades e tomam mais medicamentos do que pacientes jovens. A *oxcarbazepina* pode causar hiponatremia, que é mais sintomática em idosos. *Fenitoína* e *fenobarbital* têm várias interações com fármacos e um perfil de efeitos adversos que pode ser especialmente preocupante nos idosos, incluindo tonturas que podem causar quedas e questões cognitivas e de saúde óssea.

booksmedicos.org

# 13

# Anestésicos

Thomas B. Whalen

## I. RESUMO

A anestesia geral é um estado reversível de depressão do sistema nervoso central (SNC), causando perda de percepção e de resposta a estímulos. A anestesia oferece cinco vantagens importantes para os pacientes submetidos a cirurgia e outros procedimentos médicos:

- Sedação e diminuição da ansiedade;
- Perda da consciência e amnésia;
- Relaxamento da musculatura esquelética;
- Supressão dos reflexos indesejados;
- Analgesia.

Como nenhum fármaco sozinho provoca todos os efeitos desejados, várias classes de fármacos são associadas para produzir uma anestesia ideal (Fig. 13.1). A medicação pré-anestésica ajuda a acalmar o paciente, aliviar a dor e prevenir os efeitos indesejados do anestésico administrado na sequência ou do próprio procedimento cirúrgico. Bloqueadores neuromusculares facilitam a intubação e a cirurgia. Anestésicos gerais potentes são administrados por inalação e/ou por injeção intravenosa (IV). Com exceção do *óxido nitroso*, os anestésicos inalatórios são hidrocarbonetos halogenados e voláteis. Os anestésicos IV consistem em vários tipos de fármacos, quimicamente não relacionados, comumente usados para induzir rapidamente a anestesia.

| PRÉ-ANESTÉSICOS |
|---|
| Antiácidos |
| Anticolinérgicos |
| Antieméticos |
| Anti-histamínicos |
| Benzodiazepínicos |
| Opioides |
| **ANESTÉSICOS GERAIS INALATÓRIOS** |
| *Desflurano* |
| *Halotano* |
| *Isoflurano* |
| *Óxido nitroso* |
| *Sevoflurano* |
| **ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSOS** |
| Barbitúricos |
| Benzodiazepínicos |
| *Cetamina* |
| *Dexmedetomidina* |
| *Etomidato* |
| Opioides |
| *Propofol* |
| **BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES (Ver capítulo 5)** |
| *Cisatracúrio, pancurônio, rocurônio, succinilcolina, vecurônio* |
| **ANESTÉSICOS LOCAIS: AMIDAS** |
| *Bupivacaína* |
| *Lidocaína* |
| *Mepivacaína* |
| *Ropivacaína* |
| **ANESTÉSICOS LOCAIS: ÉSTERES** |
| *Cloroprocaína* |
| *Procaína* |
| *Tetracaína* |

**Figura 13.1**
Resumo de comumente usados para anestesia. Ver Capítulo 5 para o resumo dos bloqueadores neuromusculares.

## II. FATORES DO PACIENTE NA SELEÇÃO DA ANESTESIA

Os fármacos são escolhidos para obter uma anestesia segura e eficiente baseada no tipo de procedimento e nas características do paciente, como função dos órgãos, condições médicas e medicação concomitante.

### A. Situação dos sistemas orgânicos

1. **Sistema cardiovascular:** Os anestésicos suprimem a função cardiovascular em graus variados. Isso é uma consideração importante em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência

booksmedicos.org

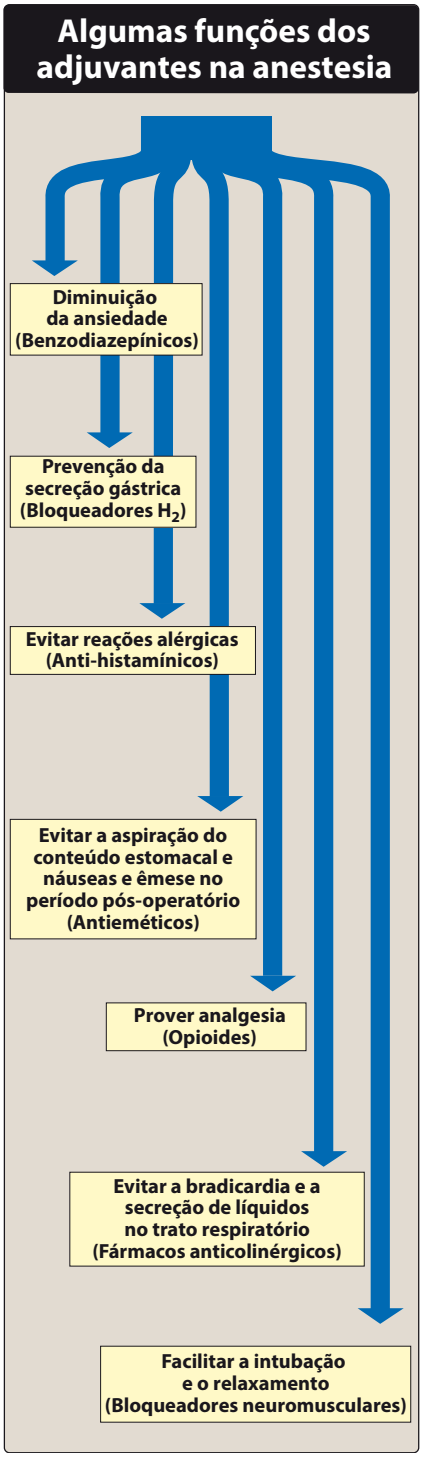



**Figura 13.2**
Ação dos fármacos auxiliares da anestesia.

cardíaca, disritmias, doença valvar e outros transtornos cardiovasculares. Pode ocorrer hipotensão durante a anestesia, resultando em baixa pressão de perfusão e lesão isquêmica aos tecidos. O tratamento com fármacos vasoativos pode ser necessário. Alguns anestésicos, como o *halotano*, sensibilizam o coração aos efeitos arritmogênicos dos simpaticomiméticos.

2. **Sistema respiratório:** A função respiratória deve ser considerada para todos os anestésicos. Asma ou anormalidades de ventilação ou perfusão complicam o controle dos anestésicos inalatórios. Os fármacos inalados deprimem a respiração, mas também atuam como broncodilatadores. Os anestésicos IV e os opioides deprimem a respiração. Esses efeitos podem influenciar a ventilação e a oxigenação adequadas durante a cirurgia e após a cirurgia.

3. **Fígado e rins:** Fígado e rins influenciam a distribuição de longo prazo e a depuração dos fármacos e são também alvos orgânicos para os efeitos tóxicos. A liberação de flúor, bromo e outros metabólitos dos hidrocarbonetos halogenados podem afetar esses órgãos, especialmente se forem acumulados com administrações repetidas e frequentes de anestésicos.

4. **Sistema nervoso:** A presença de distúrbios neurológicos (p. ex., epilepsia, miastenia grave, doença neuromuscular, circulação cerebral comprometida) influenciam a seleção do anestésico.

5. **Gestação:** Precauções especiais devem ser observadas quando anestésicos ou fármacos adjuvantes são administrados durante a gestação. Os efeitos na organogênese fetal são as principais preocupações no começo da gestação. O uso temporário de óxido nitroso causa anemia aplástica no feto. Palato aberto ocorreu em fetos quando mulheres receberam benzodiazepínicos no início da gestação. Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados durante o parto, pois resultam em hipotonia temporária e alteração da termorregulação do recém-nascido.

## B. Uso simultâneo de fármacos

1. **Fármacos adjuvantes múltiplos:** É comum os pacientes receberem um ou mais destes pré-anestésicos: bloqueador $H_2$ (*famotidina*, *ranitidina*) para reduzir acidez gástrica; benzodiazepínicos (*midazolam*, *diazepam*) para acalmar ansiedade e facilitar amnésia; não opioides (*paracetamol*, *celecoxibe*) ou opioides (*fentanila*) para analgesia; anti-histamínicos (*difenidramina*) para prevenir reações alérgicas; antieméticos (*ondansetrona*) para prevenir náuseas; e/ou anticolinérgicos (*glicopirrolato*) para prevenir bradicardia e secreção de líquidos no trato respiratório (Fig. 13.2). A pré-medicação facilita a indução da anestesia e reduz a dosagem de anestésico. Contudo, os fármacos utilizados para esse fim também pode aumentar efeitos indesejáveis dos anestésicos (hipoventilação) e, quando coadministrados, podem produzir efeitos negativos não observados quando usados individualmente.

2. **Uso simultâneo de outros fármacos:** Os pacientes podem tomar medicamentos para doenças subjacentes ou drogas de abuso que podem alterar a resposta aos anestésicos. Por exemplo, os alcoólatras apresentam elevados níveis de enzimas hepáticas que

booksmedicos.org

biotransformam anestésicos, e os adictos podem apresentar tolerância elevada aos opioides.

## III. ESTÁGIOS E PROFUNDIDADE DA ANESTESIA

A anestesia geral têm três estágios: indução, manutenção e recuperação. A indução é o tempo desde a administração de um anestésico potente até a instalação de anestesia efetiva. A manutenção assegura anestesia sustentada. A recuperação é o tempo desde a interrupção do anestésico até o retorno da consciência e dos reflexos protetores. A indução da anestesia depende de quão rapidamente a concentração efetiva do anestésico alcança o cérebro. A recuperação é, essencialmente, o reverso da indução e depende da velocidade com que o anestésico difunde do cérebro. Profundidade da anestesia é o grau ao qual o SNC é deprimido.

### A. Indução

A anestesia geral em adultos normalmente é induzida com um fármaco IV como o *propofol*, produzindo inconsciência em 30 a 40 segundos. Podem ser administrados inalação adicional e/ou fármacos IV para produzir a profundidade desejada da anestesia. (Nota: isso em geral inclui um bloqueador neuromuscular IV, como *rocurônio*, *vecurônio* ou *succinilcolina*, para facilitar a intubação traqueal e o relaxamento muscular.) Para crianças sem acesso IV, fármacos não pungentes, como o *sevoflurano*, são inalados para induzir anestesia geral.

### B. Manutenção da anestesia

Após administrar o anestésico, os sinais vitais e a resposta a estímulos são monitorados continuamente para balancear a quantidade de fármaco inalado e/ou infundido com a profundidade da anestesia. Comumente, a manutenção é feita com anestésicos voláteis que oferecem um bom controle da profundidade da anestesia. Opioides como a *fentanila* são usados para analgesia junto com anestésicos inalatórios, pois estes últimos não são bons analgésicos. A infusão IV de vários fármacos pode ser usada durante a fase de manutenção.

### C. Recuperação

No pós-operatório, a mistura anestésica é retirada, e o paciente é monitorado para o retorno à consciência. Para a maioria dos anestésicos, a recuperação é o reverso da indução. A redistribuição do local de ação (antes da biotransformação do fármaco) subjaz a recuperação. Se o bloqueador neuromuscular não foi totalmente biotransformado, pode ser usado um fármaco reversor. O paciente é monitorado para assegurar completa recuperação, com funções fisiológicas normais (respiração espontânea, pressão arterial e frequência cardíaca aceitáveis, reflexos intactos e sem reações atrasadas, como depressão respiratória).

### D. Profundidade da anestesia

A profundidade da anestesia tem quatro estágios sequenciais caracterizados por depressão crescente do SNC, na medida em que o anestésico acumula no cérebro (Fig. 13.3). (Nota: esses estágios são definidos para o anestésico original éter, que produz início lento da anestesia. Com os anestésicos modernos, os estágios se fundem devido ao rápido início do estágio III.)

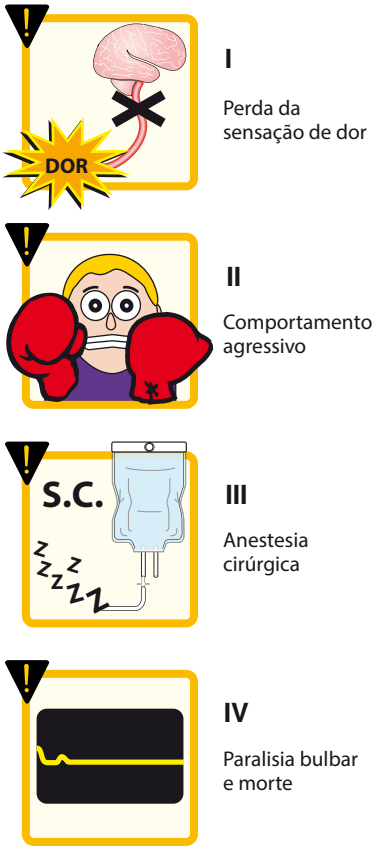



**Figura 13.3**
Estágios da anestesia.
S.C., sala de cirurgia.

booksmedicos.org

1. **Estágio I – Analgesia:** A perda da sensação de dor resulta da interferência na transmissão sensorial no trato espinotalâmico. O paciente passa da consciência e da capacidade de conversar para a sonolência. A amnésia e a redução da percepção da dor ocorrem à medida que se aproxima o estágio II.

2. **Estágio II – Excitação:** O paciente apresenta delírio e possivelmente comportamento combativo. Ocorre aumento e irregularidade na pressão arterial e na respiração, bem como risco de laringoespasmo. Para diminuir ou eliminar este estágio, são administrados fármacos de ação rápida, IV, antes de administrar anestesia por inalação.

3. **Estágio III – Anestesia cirúrgica:** Há perda gradual do tônus muscular e dos reflexos conforme o SNC vai sendo deprimido. Ocorre respiração regular e relaxamento dos músculos esqueléticos com eventual perda dos movimentos espontâneos. Este é o estágio ideal para a cirurgia. Monitoração cuidadosa é necessária para evitar o avanço indesejado ao estágio IV.

4. **Estágio IV – Paralisia bulbar:** Ocorre grave depressão da respiração e dos centros vasomotores. Ventilação e/ou circulação devem receber atenção, para prevenir a morte.

## IV. ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Gases inalatórios são usados basicamente para a manutenção da anestesia após a administração de um fármaco IV (Fig. 13.4). A profundidade da

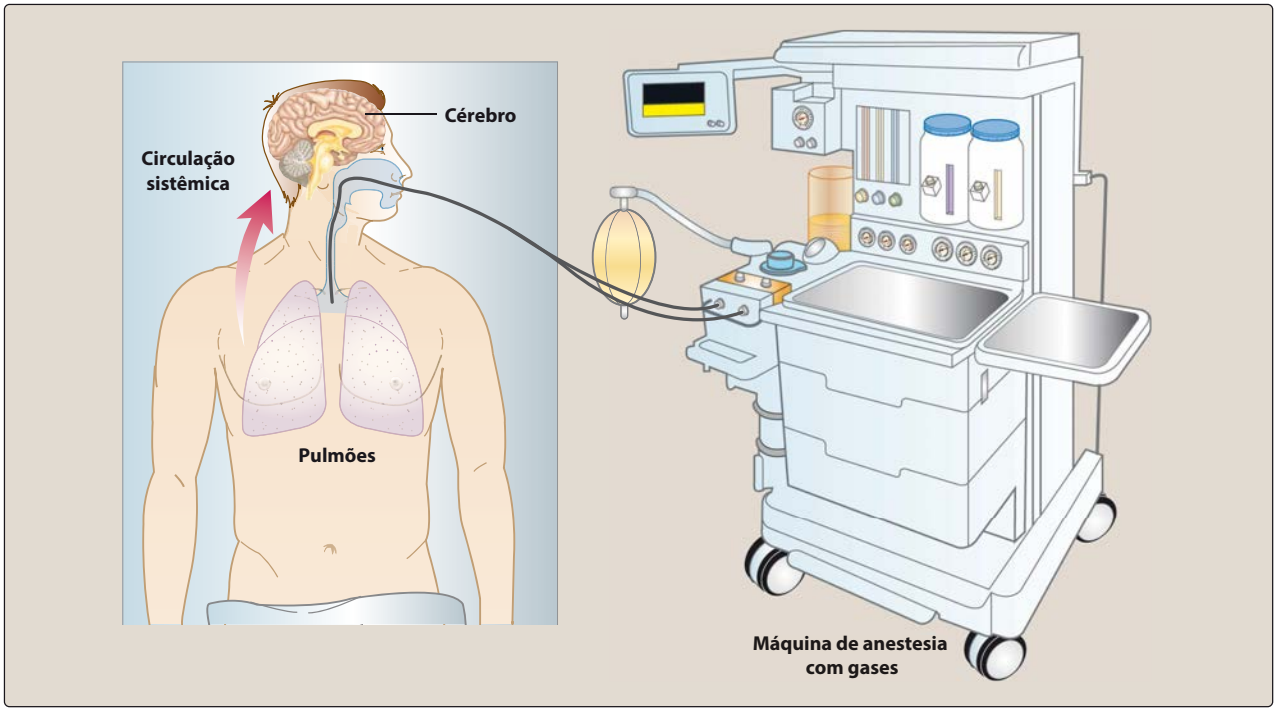



**Figura 13.4**

Os anestésicos voláteis oferecidos ao paciente são absorvidos pelos pulmões para a circulação sistêmica, causando depressão dose-dependente do SNC.

booksmedicos.org

anestesia pode ser alterada rapidamente mudando-se a concentração inalada. Anestésicos inalatórios têm curvas de dose-resposta muito íngremes e índices terapêuticos muito estreitos, de modo que é pequena a diferença nas concentrações que causam anestesia cirúrgica e depressão cardíaca e respiratória grave. Não existem antagonistas. Para minimizar o desperdício, os anestésicos inalatórios potentes são oferecidos em sistemas de recirculação contendo absorventes que removem o dióxido de carbono e permitem a reinalação do anestésico.

## A. Características comuns dos anestésicos inalatórios

Os anestésicos inalatórios modernos são fármacos não inflamáveis e não explosivos, incluindo óxido nitroso e hidrocarbonetos halogenados voláteis. Esses fármacos diminuem a resistência cerebrovascular, resultando em aumento da perfusão cerebral. Eles causam broncodilatação, mas diminuem a ventilação espontânea e a vasoconstrição pulmonar hipóxica (aumento da resistência vascular pulmonar em áreas pouco aeradas dos pulmões, redirecionando o fluxo de sangue para regiões mais oxigenadas). O movimento desses fármacos desde os pulmões até os vários compartimentos corporais depende de sua solubilidade no sangue e nos tecidos, bem como no fluxo de sangue. Esses fatores têm importância na indução e na recuperação.

## B. Potência

A potência é definida quantitativamente como a concentração alveolar mínima (CAM), a concentração final do anestésico inalado, para eliminar o movimento em 50% dos pacientes estimulados por uma incisão média. A CAM é a dose eficaz média ($DE_{50}$) do anestésico expressa como a porcentagem de gás em uma mistura necessária para alcançar aquele efeito. Numericamente, a CAM é pequena para os anestésicos potentes, como o *sevoflurano*, e grande para os menos potentes, como o óxido nitroso. O inverso da CAM é, assim, um índice de potência. Os valores de CAM são usados para comparar efeitos farmacológicos de diferentes anestésicos (CAM alta é igual a baixa potência) (Fig. 13.5). O óxido nitroso não consegue produzir uma anestesia completa sozinho, pois a mistura com oxigênio suficiente não consegue alcançar seu valor CAM. Quanto mais lipossolúvel um anestésico, menor é a concentração necessária para produzir anestesia e, assim, maior é a sua potência. Fatores que podem aumentar a CAM (e tornar o paciente menos sensível) incluem hipertermia, fármacos que aumentam as catecolaminas no SNC e abuso crônico de *etanol*. Fatores que podem reduzir a CAM (e tornar o paciente mais sensível) incluem aumento da idade, hipotermia, gestação, sepse, intoxicação aguda, anestésicos IV concomitantes e agonistas adrenérgicos $\alpha_2$ (p. ex., *clonidina* e *dexmedetomidina*).

## C. Absorção e distribuição dos anestésicos inalatórios

O principal objetivo da anestesia por inalação é uma pressão parcial cerebral ($P_{Cr}$) ótima e constante do anestésico inalado (pressão parcial de equilíbrio entre os alvéolos [$P_{Alv}$] e o cérebro [$P_{Cr}$]). Assim, os alvéolos são "a janela para o cérebro" dos anestésicos inalados. A pressão parcial de um gás anestésico na origem da via respiratória é a força que move o anestésico para o interior do espaço alveolar e dali para o sangue ($P_a$), o qual transporta o fármaco para o cérebro e outros compartimentos do organismo. Como os gases se movem de um compartimento corporal para outro de acordo com os gradientes de pressão parcial, o equilíbrio é

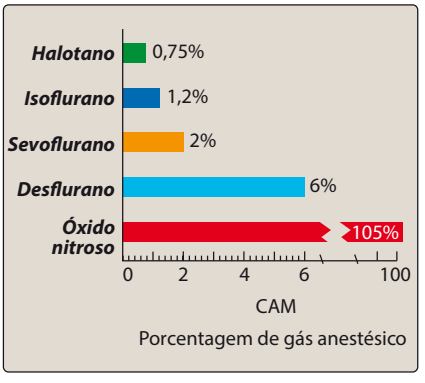



**Figura 13.5**

Concentração alveolar mínima dos gases anestésicos.

booksmedicos.org

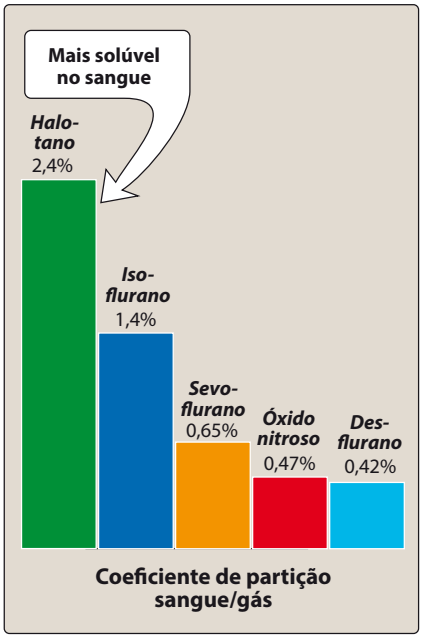



**Figura 13.6**

Coeficientes de partição sangue/gás de alguns anestésicos inalatórios.

alcançado quando a pressão parcial em cada um desses compartimentos é equivalente àquela da mistura inalada. (Nota: no equilíbrio, $P_{Alv} = P_a = P_{cr}$.] O tempo necessário para alcançar esse estado de equilíbrio é determinado pelos fatores descritos a seguir.

1. **Invasão alveolar (*wash-in*):** A expressão se refere à substituição dos gases pulmonares normais pela mistura anestésica inalada. O tempo necessário para esse processo é diretamente proporcional à capacidade residual funcional do pulmão (volume de gás remanescente nos pulmões no final da expiração normal) e inversamente proporcional à taxa de ventilação. Ele é independente das propriedades físicas do gás. À medida que a pressão parcial se estabelece no interior do pulmão, inicia-se a transferência do anestésico.

2. **Captação anestésica (remoção a outros tecidos periféricos além do cérebro):** Captação é resultado da solubilidade do gás no sangue, do débito cardíaco (DC) e do gradiente entre a pressão parcial anestésica nos alvéolos e no sangue.

   a. **Solubilidade no sangue:** É determinada pela propriedade física do anestésico denominada coeficiente de partição sangue/gás (relação da concentração do anestésico na fase sangue e a concentração do anestésico na fase gasosa quando o anestésico está em equilíbrio entre as duas fases) (Fig. 13.6). Para anestésicos inalatórios, deve-se pensar no sangue como um reservatório farmacologicamente inativo. Fármacos com baixa ou alta solubilidade no sangue diferem na velocidade com que induzem a anestesia. Quando um gás anestésico com baixa solubilidade no sangue, como o óxido nitroso, difunde-se do alvéolo para a circulação, pouca quantidade do anestésico dissolve no sangue. Por isso, o equilíbrio entre o anestésico inalado e o sangue arterial ocorre rapidamente, e relativamente poucas moléculas adicionais de anestésico são necessárias para aumentar a pressão parcial anestésica arterial. Fármacos com baixa solubilidade no sangue rapidamente o saturam. Em contraste, anestésicos gasosos com alta solubilidade no sangue, como o *halotano*, dissolvem mais completamente no sangue, sendo necessárias maiores quantidades de anestésico e tempo mais longo para elevar a pressão parcial sanguínea. Isso resulta em tempo de indução e de recuperação mais longos e menos alterações na profundidade da anestesia em resposta a mudanças na concentração. A solubilidade no sangue tem a seguinte sequência: *halotano* > *isoflurano* > *sevoflurano* > óxido *nitroso* > *desflurano*.

   b. **DC:** O DC afeta a remoção do anestésico nos tecidos periféricos que não são local de sua ação. Para os anestésicos inalatórios, DCs elevados removem o anestésico dos alvéolos mais rapidamente (devido ao maior fluxo de sangue através dos pulmões) e, assim, reduzem a velocidade de aumento da concentração alveolar do gás. Por isso, demora mais para o gás alcançar o equilíbrio entre o alvéolo e o local de ação no cérebro. Para anestésicos inalados, DC alto é igual a indução mais lenta. Lembre-se: para os anestésicos inalados, o sangue é um reservatório farmacologicamente inativo. Um DC baixo (choque) acelera a velocidade de aumento da concentração alveolar do gás, pois há menor captação para os tecidos periféricos.

booksmedicos.org

(Nota: ver a seção dos anestésicos IV para os efeitos do DC nos anestésicos IV.)

c. **Gradiente alveolar-venoso da pressão parcial do anestésico:** Essa é a força motriz da distribuição anestésica. Para os propósitos práticos, a pressão parcial do anestésico nos capilares terminais pulmonares pode ser considerada igual à pressão parcial alveolar do anestésico, se o paciente não apresenta uma doença grave de difusão pulmonar. A circulação arterial distribui o anestésico aos vários tecidos, e o gradiente de pressão impulsiona o gás anestésico livre para o interior dos tecidos. À medida que a circulação venosa retorna para o pulmão o sangue empobrecido de anestésico, mais gás se move do pulmão para o sangue de acordo com a diferença de pressão parcial. Quanto maior a diferença na concentração anestésica entre o sangue alveolar (arterial) e o venoso, maior a captação e mais lenta a indução. Com o tempo, a pressão parcial no sangue venoso se aproxima à da mistura inalada, e termina a captação de anestésico nos pulmões.

3. **Efeito de diferentes tipos de tecido na distribuição do anestésico:** O tempo necessário para um determinado tecido alcançar o estado de equilíbrio com a pressão parcial de um gás anestésico na mistura inalada é inversamente proporcional ao fluxo de sangue para aquele tecido (fluxo maior resulta em maior rapidez em alcançar o estado de equilíbrio). Ele também é diretamente proporcional à capacidade deste tecido de acumular o anestésico (maior capacidade necessita de mais tempo para alcançar o estado de equilíbrio). A capacidade, por sua vez, é diretamente proporcional ao volume do tecido e ao coeficiente de solubilidade tecido/sangue do anestésico. Quatro compartimentos teciduais principais determinam o tempo de captação do anestésico.

   a. **Cérebro, coração, fígado, rins e glândulas endócrinas:** Esses tecidos altamente irrigados alcançam rapidamente o estado de equilíbrio com a pressão parcial do anestésico no sangue.

   b. **Músculos esqueléticos:** São pouco perfundidos durante a anestesia e têm grande volume, o que prolonga o tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio.

   c. **Gordura:** A gordura também é pouco perfundida. Contudo, os anestésicos voláteis potentes são muito lipossolúveis; assim, a gordura tem grande capacidade de armazená-los. Oferta baixa para um compartimento de grande capacidade prolonga o tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio na gordura.

   d. **Ossos, ligamentos e cartilagens:** São tecidos pouco perfundidos e têm capacidade relativamente baixa de armazenar anestésico. Por isso, esses tecidos têm impacto mínimo no curso temporal da distribuição anestésica no organismo.

4. **Remoção/saída (*washout*):** Quando a administração do anestésico inalatório é interrompida, o organismo passa a ser a "fonte" que direciona o anestésico para o espaço alveolar. Os mesmos fatores que influenciam a obtenção de um estado de equilíbrio com o anestésico inspirado determinam o tempo necessário para a sua saída do organismo. Assim, o óxido nitroso sai do organismo mais rapidamente do que o *halotano* (Fig. 13.7).

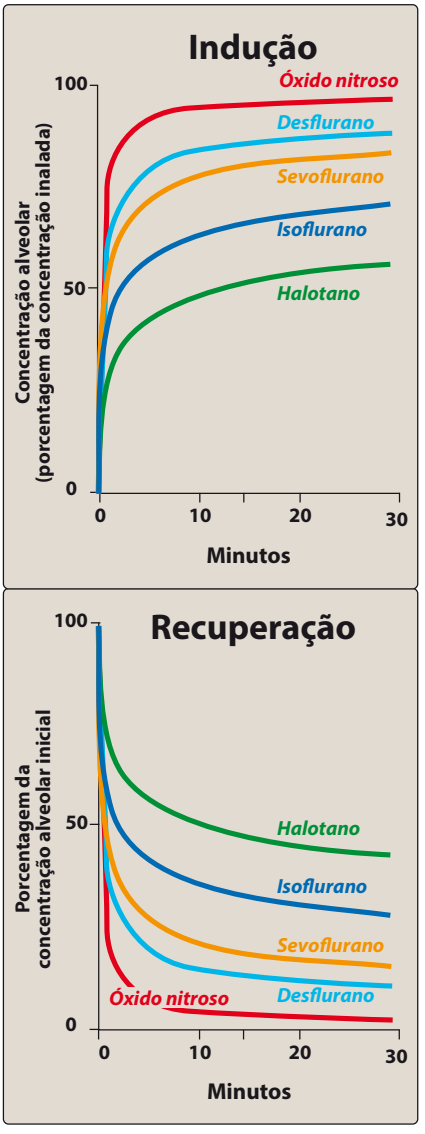



**Figura 13.7**
Alterações nas concentrações de alguns anestésicos inalatórios no sangue alveolar ao longo do tempo.

booksmedicos.org

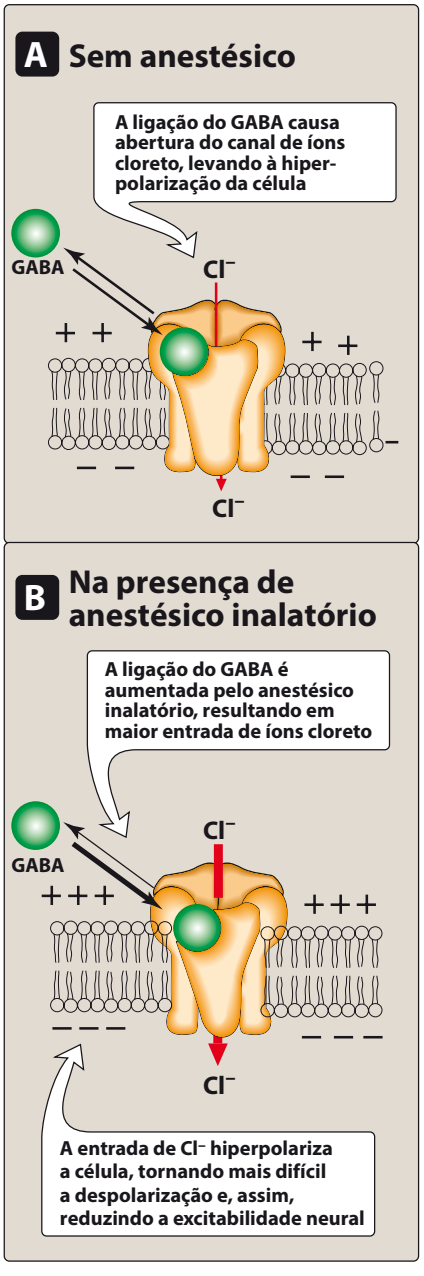



**Figura 13.8**

Exemplo de modulação em um canal de membrana estimulado por ligante modulado por anestésicos inalatórios. GABA, ácido γ-aminobutírico; $Cl^-$, íons cloreto.

## D. Mecanismo de ação

Não foi identificado nenhum receptor específico como local de ação do anestésico geral. O fato de que fármacos sem relação química causem anestesia argumenta contra a existência de receptor único. Parece que uma variedade de mecanismos moleculares pode contribuir para a atividade dos anestésicos gerais. Em concentrações clinicamente eficazes, os anestésicos gerais aumentam a sensibilidade dos receptores do ácido γ-aminobutírico tipo A ($GABA_A$) ao neurotransmissor inibitório GABA. Isso aumenta o influxo de cloreto e hiperpolariza os neurônios. A excitabilidade neuronal pós-sináptica e a atividade do SNC diminuem (Fig. 13.8). Diferentemente de outros anestésicos, o óxido nitroso e a *cetamina* não têm ação nos receptores $GABA_A$. Seus efeitos possivelmente são mediados pela inibição dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). (Nota: o receptor NMDA é um receptor glutamato. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do organismo.) Outros receptores também são afetados pelos anestésicos voláteis. Por exemplo, a atividade dos receptores inibitórios de glicina nos neurônios motores da medula espinal aumenta. Além disso, os anestésicos inalatórios bloqueiam as correntes pós-sinápticas excitatórias dos receptores nicotínicos. O mecanismo pelo qual os anestésicos realizam essas funções moduladoras não é totalmente compreendido.

## E. Halotano

O *halotano* é o protótipo com o qual os novos anestésicos inalatórios são comparados. Quando o *halotano* foi introduzido, sua rápida indução e pronta recuperação o tornaram o anestésico de escolha. Devido aos efeitos adversos e à disponibilidade de outros anestésicos com menos complicações, o *halotano* foi substituído na maioria dos países.

1. **Usos terapêuticos:** O *halotano* é um anestésico potente, mas é um analgésico relativamente fraco. Assim, normalmente ele é coadministrado com óxido nitroso, opioides ou anestésicos locais. É um potente broncodilatador. O *halotano* relaxa os músculos esqueléticos e uterino e pode ser utilizado em obstetrícia quando há indicação de relaxamento uterino. O *halotano* não é hepatotóxico em crianças (ao contrário do seu efeito potencial em adultos). Combinado com seu odor agradável, ele é apropriado para indução por inalação em pediatria, embora o *sevoflurano* seja o fármaco de escolha atualmente.

2. **Farmacocinética:** O *halotano* é biotransformado no organismo por oxidação em hidrocarbonetos tóxicos aos tecidos (p. ex., trifluoretanol) e íon brometo. Essas substâncias podem ser responsáveis pela reação de toxicidade que alguns adultos (especialmente mulheres) desenvolvem após a anestesia com *halotano*. A reação inicia com febre, seguida de anorexia, náuseas e êmese e, possivelmente, sinais de hepatite. Ainda que a incidência seja baixa (cerca de 1:10.000), metade dos pacientes atingidos pode morrer de necrose hepática. Para evitar essa condição, o *halotano* não é administrado em intervalos menores do que 2 a 3 semanas. Todos os anestésicos inalatórios halogenados foram associados com hepatite, mas em uma incidência muito menor do que o *halotano*.

3. **Efeitos adversos:**

   a. **Efeitos cardíacos:** Os hidrocarbonetos halogenados são vagomiméticos e podem causar bradicardia sensível à *atropina*.

booksmedicos.org

Além disso, o *halotano* tem a propriedade indesejável de causar arritmias cardíacas. (Nota: o *halotano* pode sensibilizar o coração aos efeitos das catecolaminas, como a norepinefrina.) Os anestésicos halogenados produzem hipotensão concentração-dependente. Ela pode ser tratada com um vasoconstritor de ação direta, como a *fenilefrina.*

**b. Hipertermia maligna:** Em uma porcentagem muito pequena de pacientes suscetíveis, a exposição aos anestésicos hidrocarbonetos halogenados ou ao bloqueador neuromuscular *succinilcolina* pode induzir hipertemia maligna (HM), uma condição ameaçadora à vida e rara. A HM causa um aumento drástico e descontrolado do metabolismo oxidativo no músculo esquelético excedendo a capacidade corporal de suprir oxigênio, remover dióxido de carbono e regular a temperatura, levando a colapso circulatório e morte se não for combatido imediatamente. Fortes evidências indicam que a HM é devida a um defeito no acoplamento excitação-contração. São suscetíveis a HM vítimas de queimaduras, indivíduos com distrofia muscular, miopatia, miotonia e osteogênese imperfeita. A suscetibilidade à HM em geral é um distúrbio hereditário como um autossoma dominante. Se um paciente exibe sinais de HM, deve-se retirar a mistura anestésica, administrar *dantroleno* e adotar medidas para rapidamente resfriar o paciente. O *dantroleno* bloqueia a liberação de $Ca^{2+}$ do retículo sarcoplasmático das células musculares, diminuindo a produção de calor e relaxando o tônus muscular. Ele deve estar acessível sempre que fármacos desencadeadores são administrados. Além disso, o paciente deve ser monitorado e receber apoio para os problemas respiratórios, circulatórios e renais. O uso de *dantroleno* e o não emprego de fármacos desencadeadores, como os anestésicos halogenados, em indivíduos suscetíveis reduziu acentuadamente a mortalidade por HM.

## F. Isoflurano

Este fármaco é uma molécula muito estável que sofre pouca biotransformação e, por isso, não é hepato ou nefrotóxica. O *isoflurano* não induz arritmias cardíacas nem sensibiliza o coração à ação das catecolaminas. Contudo, como outros gases halogenados, provoca hipotensão dose-dependente. Tem odor pungente e estimula os reflexos respiratórios (p. ex., prender a respiração, salivação, tosse, laringospasmo) e, por isso, não é usado na indução inalatória. Com solubilidade sanguínea maior do que o *desflurano* e o *sevoflurano*, o *isoflurano* é usado somente quando o custo é um fator limitante.

## G. Desflurano

O *desflurano* tem início e recuperação rápidos em decorrência da baixa solubilidade no sangue. Isso o torna um anestésico popular para procedimentos de pacientes ambulatoriais. Contudo, ele tem baixa volatilidade, exigindo a administração por meio de um vaporizador especial aquecido. Como o *isoflurano*, ele diminui a resistência vascular e perfunde bem os principais tecidos. Por estimular os reflexos respiratórios, o *desflurano* não é usado para indução inalatória. É relativamente caro e, assim, raramente usado para manter anestesias longas. Sua degradação é mínima, e a toxicidade tecidual é rara.

booksmedicos.org

### H. Sevoflurano

O *sevoflurano* tem pungência baixa, permitindo indução rápida sem irritar as vias aéreas. Isso o torna adequado para indução por inalação em pacientes pediátricos. Tem início e recuperação rápidos em decorrência da baixa solubilidade no sangue. O *sevoflurano* é biotransformado no fígado. Os compostos formados no circuito anestésico podem ser nefrotóxicos se o fluxo de ar fresco for muito baixo.

### I. Óxido nitroso

O óxido nitroso (conhecido como gás hilariante) é não irritante e é um analgésico potente, mas um anestésico geral fraco. É frequentemente usado em concentrações de 30 a 50% em combinação com oxigênio para analgesia, em particular na odontologia. Sozinho, o óxido nitroso não produz anestesia cirúrgica, mas é comumente combinado com outros fármacos mais potentes. O óxido nitroso é pouco solúvel no sangue e em outros tecidos, permitindo que se mova rapidamente para dentro e para fora do organismo. Dentro de compartimentos corporais fechados, o óxido nitroso pode aumentar o volume (p. ex., causando pneumotórax) ou pressão (p. ex., nos seios), porque substitui o nitrogênio em vários espaços aéreos mais rapidamente do que o nitrogênio sai. Sua velocidade de movimentação permite-lhe retardar a absorção de oxigênio durante a recuperação, causando hipóxia de difusão, a qual pode ser superada com a inspiração de concentrações significativas de oxigênio durante a recuperação. O óxido nitroso não deprime a respiração, nem produz relaxamento muscular. Quando coadministrado com outros anestésicos, tem efeito moderado ou nulo no sistema cardiovascular ou no aumento do fluxo de sangue cerebral, e é o menos hepatotóxico dos fármacos inalatórios. Provavelmente, o óxido nitroso é o mais seguro dos anestésicos, desde que oxigênio suficiente seja administrado simultaneamente. Algumas características dos anestésicos inalatórios são resumidas na Figura 13.9.

## V. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Os anestésicos IV causam indução rápida que, com frequência, ocorre dentro do "tempo de circulação braço-cérebro", ou o tempo que o fármaco gasta para ir do local de injeção (geralmente o braço) até o cérebro, onde tem seu efeito. A anestesia pode, então, ser mantida com um fármaco inalatório. Os anestésicos IV podem ser usados como agentes únicos para procedimentos curtos ou administrados como infusão para manter a anestesia durante procedimentos longos. Em dosagens baixas, podem ser usados para sedação.

### A. Indução

Após entrar na circulação, parte do fármaco se liga às proteínas plasmáticas, e o restante permanece sem ligação, ou livre. O grau de ligação às proteínas depende das características físicas de cada fármaco, como o grau de ionização e a lipossolubilidade. O fármaco é transportado pelo sangue venoso para o lado direito do coração, por meio da circulação pulmonar e via o lado esquerdo do coração para a circulação sistêmica. A maior parte do DC flui para cérebro, fígado e rins (órgãos ricos em vasos). Assim, uma alta proporção do bólus inicial de fármaco é entregue à circulação cerebral e então passa do sangue para o

booksmedicos.org

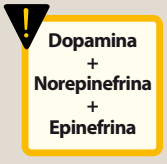
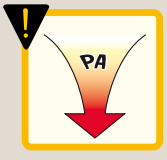
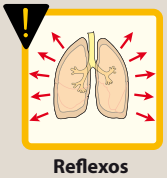
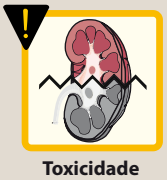
| | Holotano | Isoflurano | Desflurano | Sevoflurano |
|---|---|---|---|---|
|  Arritmias | Aumentam | — | — | — |
|  Dopamina + Norepinefrina + Epinefrina — Sensibilidade às catecolaminas | Aumentam | — | — | — |
|  Débito cardíaco | Diminui | Diminui menos do que com *halotano* | Diminui menos do que com *halotano* | Diminui menos do que com *halotano* |
|  Pressão arterial | Diminui de acordo com a dosagem | Diminui de acordo com a dosagem | Diminui de acordo com a dosagem | Diminui de acordo com a dosagem |
|  Reflexos respiratórios | Inibidos | Estimulação inicial | Estimulação inicial | Inibidos |
|  Toxicidade hepática | Algum risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco |
|  Toxicidade renal | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Algum risco |

**Figura 13.9**
Características de alguns anestésicos inalatórios.

booksmedicos.org

cérebro, de acordo com o gradiente de concentração. A velocidade dessa transferência depende da concentração arterial do fármaco livre, da sua lipossolubilidade e do grau de ionização. As moléculas livres, não ionizadas e lipossolúveis atravessam a barreira hematencefálica mais rapidamente. Logo que o fármaco penetra no SNC, ele exerce seu efeito. Como os anestésicos inalatórios, o modo exato de ação dos anestésicos IV é desconhecido.

## B. Recuperação

A recuperação dos anestésicos IV deve-se à redistribuição a partir do SNC. Após a inundação inicial do SNC e de outros tecidos bem vascularizados com as moléculas não ionizadas, o fármaco difunde para outros tecidos com menor suprimento sanguíneo. Com a captação tissular secundária, predominando os músculos esqueléticos, a concentração no plasma cai. Isso faz com que o fármaco difunda para fora do SNC seguindo o gradiente de concentração invertido. Essa redistribuição para outros tecidos leva à rápida recuperação observada após a dose única IV de um fármaco indutor. A biotransformação e a depuração plasmática somente se tornam importantes após a infusão e a administrações repetidas do fármaco. O tecido adiposo pouco contribui com a redistribuição inicial do fármaco livre após um bólus, devido à sua escassa vascularização. Entretanto, após dosificações ou infusões repetidas, o equilíbrio com o tecido adiposo forma um reservatório de fármaco, levando, com frequência, à recuperação demorada.

## C. Efeito do baixo débito cardíaco nos anestésicos intravenosos

Quando o DC está reduzido (p. ex., no choque, na velhice ou na doença cardíaca), o organismo compensa desviando maior DC para a circulação cerebral. Nessas circunstâncias, maior proporção do anestésico IV vai entrar na circulação cerebral. Por isso, a dose precisa ser diminuída. Além disso, a redução no DC prolonga o tempo de circulação. Conforme o DC global é reduzido, aumenta o tempo para um fármaco indutor alcançar o cérebro e exercer seu efeito. **A lenta titulação de uma dosagem reduzida de anestésico IV é a chave para a indução segura em pacientes com DC diminuído.**

## D. Propofol

O *propofol* é um hipnoticossedativo IV usado na indução ou manutenção da anestesia. É largamente usado e substituiu o *tiopental* como primeira escolha para a indução da anestesia geral e sedação. Por ser pouco solúvel em água, o *propofol* é fornecido como uma emulsão contendo óleo de soja e fosfolipídeo de ovos que lhe confere uma aparência tipo leite.

1. **Início:** A indução é suave e ocorre de 30 a 40 segundos após injeção. Após um bólus IV, ocorre rápido equilíbrio entre o plasma e o tecido cerebral, altamente perfundido. Os níveis plasmáticos diminuem rapidamente como resultado da redistribuição, e isso é seguido de um período mais prolongado de biotransformação hepática e depuração renal. A meia-vida de redistribuição inicial é de 2 a 4 minutos. A farmacocinética do *propofol* não se altera por insuficiência hepática ou renal moderadas.

2. **Ações:** Embora o *propofol* deprima o SNC, às vezes ele é acompanhado por fenômenos excitatórios, como fasciculações musculares, movimentos espontâneos, bocejos e soluços. Dor transitória

booksmedicos.org

no local da injeção é comum. O *propofol* diminui a pressão arterial sem deprimir o miocárdio. Ele também reduz a pressão intracraniana, principalmente por vasodilatação sistêmica. Tem menor efeito depressor nos potenciais evocados do SNC do que os anestésicos voláteis, tornando-se útil nas cirurgias em que a função da medula espinal é monitorada. Não produz analgesia, sendo necessária suplementação com narcóticos. O *propofol* é infundido comumente em dosagens menores para produzir sedação. A incidência de náuseas e êmese pós-cirúrgica é muito baixa, embora esse fármaco tenha algum efeito emético.

## E. Barbitúricos

O *tiopental* é um barbitúrico de ação ultracurta com alta lipossolubilidade. É um anestésico potente, mas analgésico fraco. Os barbitúricos necessitam de administração suplementar de analgésicos durante a anestesia. Administrados por via IV, fármacos como o *tiopental* e o *metoexital* entram rapidamente no SNC e deprimem sua função, em geral em menos de 1 minuto. Contudo, a difusão para fora do cérebro também pode ocorrer rapidamente, devido à redistribuição para outros tecidos (Fig. 13.10). Esses fármacos podem permanecer no organismo por períodos relativamente longos, já que somente cerca de 15% da dose que entra na circulação é biotransformada pelo fígado a cada hora. Assim, a biotransformação do *tiopental* é muito mais lenta do que sua redistribuição. O *tiopental* apresenta efeitos pouco significativos sobre o sistema cardiovascular, mas pode contribuir para hipotensão grave em pacientes com hipovolemia ou choque. Todos os barbitúricos podem causar apneia, tosse, espasmos da parede torácica, laringospasmo e broncoespasmo (de particular preocupação em asmáticos). Esses fármacos foram amplamente substituídos pelos novos, que são mais bem tolerados. O *tiopental* não está mais disponível em vários países, incluindo os EUA.

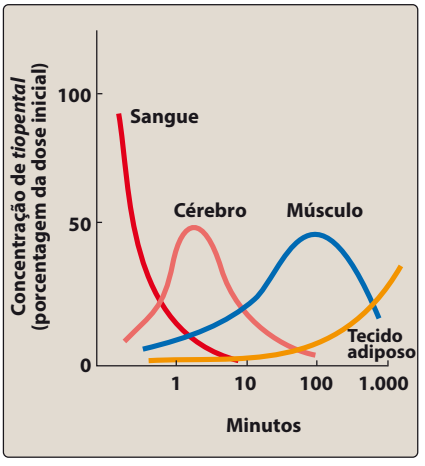



**Figura 13.10**
Redistribuição do *tiopental* do cérebro aos músculos e ao tecido adiposo.

## F. Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são utilizados junto com anestésicos para sedar o paciente. O mais comumente usado é o *midazolam*. *Diazepam* e *lorazepam* são alternativas. Os três facilitam amnésia enquanto causam sedação, potencializando os efeitos inibitórios de vários neurotransmissores, particularmente GABA. São observados efeitos depressores cardiovasculares mínimos, mas todos são depressores respiratórios potenciais (especialmente quando administrados por via IV). São biotransformados pelo fígado com meias-vidas de eliminação variáveis, e a *eritromicina* pode prolongar seus efeitos. Os benzodiazepínicos podem induzir uma forma temporária de amnésia anterógrada na qual o paciente retém a memória de eventos passados, mas as novas informações não são transferidas para a memória de longa duração. Por isso, as informações importantes do tratamento devem ser repetidas ao paciente depois que os efeitos do fármaco desaparecem.

## G. Opioides

Devido a suas propriedades analgésicas, os opioides são comumente combinados com outros anestésicos. A escolha do opioide se baseia principalmente na duração de ação necessária. Os opioides mais comumente usados são a *fentanila* e seus congêneres *sufentanila* e *remifentanila*, pois induzem analgesia com maior rapidez do que a *morfina.* Eles podem ser administrados via IV, epidural ou intratecal (no líquido cerebrospinal). Os opioides não são bons amnésicos e podem causar

booksmedicos.org

hipotensão, depressão respiratória e rigidez muscular, bem como náuseas e êmese pós-anestésicas. Os efeitos dos opioides podem ser antagonizados pela *naloxona*.

### H. Etomidato

*Etomidato* é um hipnótico usado para induzir anestesia, mas não tem atividade analgésica. É pouco hidrossolúvel, sendo formulado em solução de propilenoglicol. A indução é rápida e tem curta ação. Entre suas vantagens, está o efeito pequeno ou nulo sobre o coração e a circulação. O *etomidato* é utilizado somente em pacientes que apresentam doença coronariana ou disfunção cardiovascular. Seus efeitos adversos incluem diminuição dos níveis de cortisol e aldosterona no plasma que pode persistir por 8 horas. O *etomidato* não deve ser infundido por tempo longo porque a supressão prolongada desses hormônios é perigosa. Reação no local da injeção e movimentos involuntários dos músculos esqueléticos são comuns. O último é tratado com a administração de benzodiazepínicos e opioides.

### I. Cetamina

A *cetamina* é um anestésico não barbitúrico de curta ação, que induz um estado dissociativo, no qual o paciente fica inconsciente (mas pode parecer acordado) e não sente dor. Essa anestesia dissociativa promove sedação, amnésia e imobilidade. A *cetamina* também estimula o efluxo simpático central, causando estimulação do coração com aumento da pressão arterial e do DC. Também é um potente broncodilatador. Por isso, ela é benéfica em pacientes com choque hipovolêmico ou cardiogênico e em asmáticos. Contudo, é contraindicada em hipertensos ou em pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (AVE). A *cetamina* é lipofílica e entra na circulação cerebral rapidamente. Como os barbitúricos, redistribui-se para outros órgãos e tecidos. A *cetamina* é empregada principalmente em crianças e idosos, em procedimentos de curta duração. Não é muito utilizada, pois aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e pode causar alucinações, particularmente em jovens adultos. A *cetamina* pode ser usada como *droga* de abuso, pois causa estado similar ao sono e alucinações similares às da *fenciclidina*.

### J. Dexmedetomidina

A *dexmedetomidina* é um sedativo usado em unidades de tratamento intensivo e cirurgias. Ela é relativamente única em sua capacidade de provocar sedação sem depressão respiratória. Como a *clonidina*, ela é $\alpha_2$-agonista em certas regiões do cérebro. A *dexmedetomidina* tem efeitos sedativo, analgésico, simpaticolítico e ansiolítico que bloqueiam várias das respostas cardiovasculares. Ela reduz a necessidade de anestésico volátil, sedativos e analgésicos sem causar depressão respiratória significativa. Algumas vantagens e desvantagens terapêuticas dos agentes anestésicos são resumidas na Figura 13.11.

## VI. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Os bloqueadores neuromusculares são usados para abolir reflexos, de modo a facilitar a intubação traqueal e obter relaxamento muscular conforme necessário para cirurgias. O mecanismo de ação é o bloqueio dos receptores nicotínicos da acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular. Esses fármacos, que incluem *cisatracúrio*, *pancurônio*, *rocurônio*, *succinilcolina* e *vecurônio*, são descritos no Capítulo 5.

booksmedicos.org

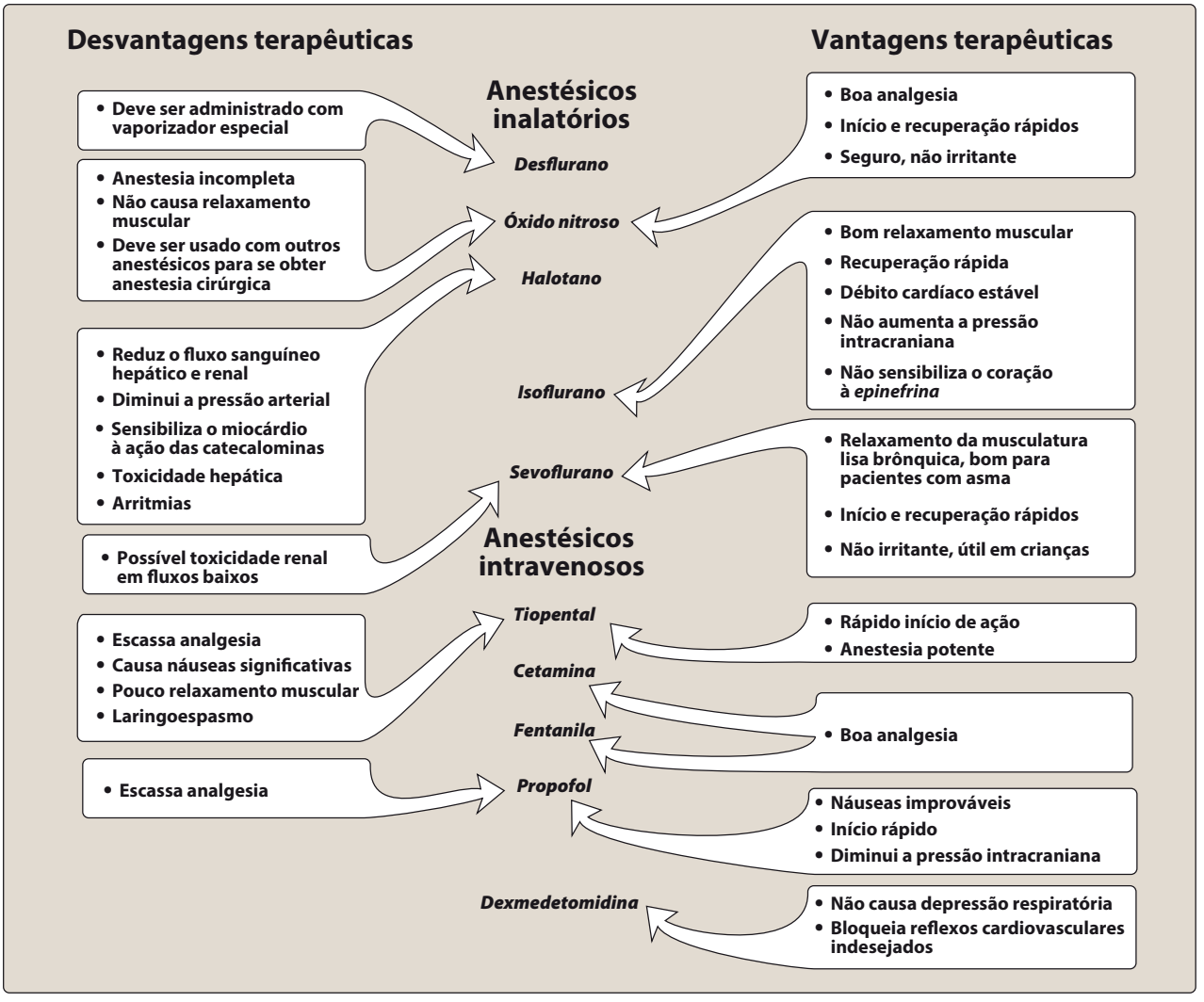



**Figura 13.11**

Desvantagens e vantagens terapêuticas de alguns anestésicos.

## VII. ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais bloqueiam a condução dos impulsos sensoriais e, em concentrações mais altas, os impulsos motores da periferia ao SNC. Os canais de $Na^+$ são bloqueados, prevenindo o aumento transitório na permeabilidade da membrana do nervo ao $Na^+$, o que é necessário para o potencial de ação (Fig. 13.12). Quando a propagação dos potenciais de ação é bloqueada, a sensação não pode ser transmitida desde a fonte do estímulo até o cérebro. As técnicas de administração incluem via tópica, infiltração, bloqueio de nervo periférico e bloqueio neuraxial (espinal, epidural ou caudal). As fibras não mielinizadas, pequenas, para dor, temperatura e atividade autônoma são mais sensíveis. Estruturalmente, todos os anestésicos locais incluem um grupo lipofílico unido por uma ligação amida ou éster a uma cadeia de carbono que, por sua vez, se une a um grupo hidrofílico (Fig. 13.13). Os anestésicos locais mais usados são *bupivacaína*, *lidocaína*,

booksmedicos.org

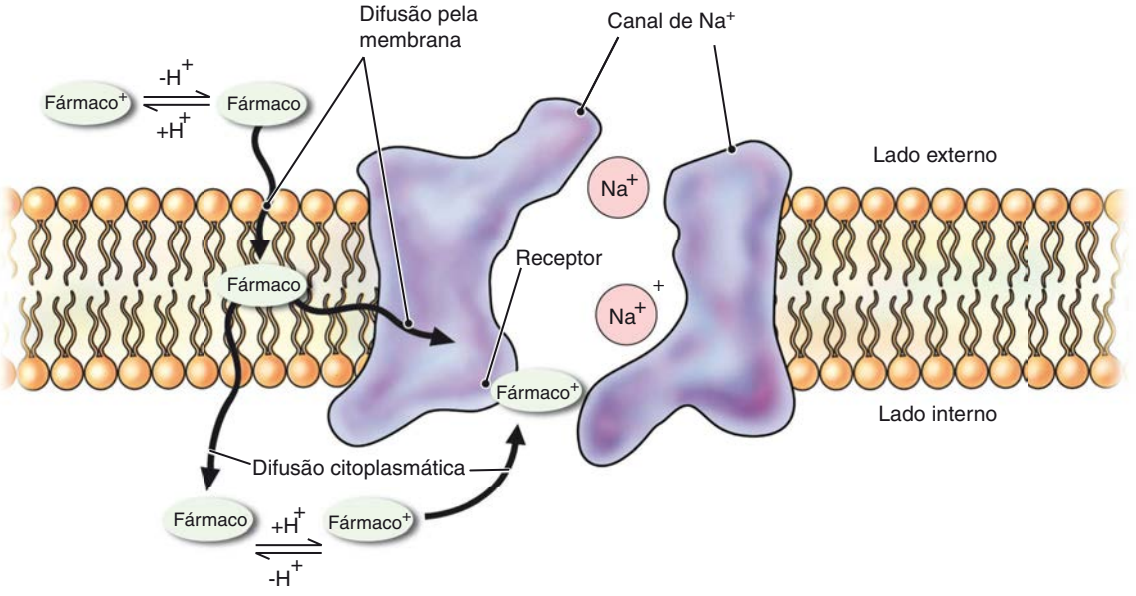



**Figura 13.12**

Mecanismo de ação dos anestésicos locais.

*mepivacaína*, *procaína*, *ropivacaína* e *tetracaína*. A *bupivacaína* é conhecida pela cardiotoxicidade se for injetada IV inadvertidamente. Uma suspensão injetável de *bupivacaína lipossoma* pode conferir analgesia pós-cirúrgica por 24 horas ou mais, por injeção no local cirúrgico. (Nota: anestésicos locais não *bupivacaína* podem causar liberação imediata da *bupivacaína* da suspensão lipossomal se forem administrados juntos no local.) A *mepivacaína* não deve ser usada na anestesia obstétrica devido à sua toxicidade ao recém-nascido.

## A. Biotransformação

A biotransformação das amidas ocorre primariamente no fígado. A *prilocaína*, um anestésico dentário, também é biotransformada no plasma e nos rins, e um dos seus metabólitos pode causar metemoglobinemia. Os ésteres são biotransformados pela colinesterase do plasma (pseudocolinesterase). Pacientes com deficiência de pseudocolinesterase podem biotransformar os anestésicos locais do tipo éster mais lentamente. Em dosagens normais, isso tem pouco significado clínico. A redução da função hepática predispõe o paciente aos efeitos tóxicos, mas não aumenta significativamente a duração de ação do anestésico local.

## B. Início e duração de ação

O início e a duração de ação dos anestésicos locais são influenciados por vários fatores, incluindo pH do tecido, morfologia dos nervos, concentração, $pK_a$ e lipossolubilidade do fármaco. Destes, o pH dos tecidos e o $pK_a$ são os mais importantes. No pH fisiológico, esses compostos são ionizados. A forma ionizada interage com o receptor proteico do canal de $Na^+$, inibindo sua função e produzindo anestesia local. O pH pode cair em locais infectados, retardando o início da ação ou mesmo impedindo-o. Dentro de limites, maiores concentração ou lipossolubilidade melhoram um pouco o efeito. A duração da ação depende

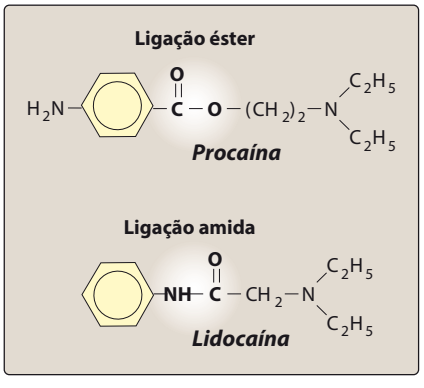



**Figura 13.13**

Estruturas representativas de anestésicos tipo éster e amida.

booksmedicos.org

do tempo que o anestésico permanece próximo do nervo bloqueando os canais de $Na^+$.

## C. Ações

Os anestésicos locais causam vasodilatação, levando à rápida difusão para fora do local de ação e diminuindo a duração quando esses fármacos são administrados sozinhos. Acrescentando o vasoconstritor *epinefrina*, a velocidade de absorção e de difusão do anestésico local diminui. Isso minimiza a toxicidade sistêmica e aumenta a duração de ação. A função hepática não afeta a duração de ação da anestesia local, que é determinada pela redistribuição, e não por biotransformação. Alguns anestésicos locais têm outros usos terapêuticos (p. ex., a *lidocaína* é um antiarrítmico IV).

## D. Reações alérgicas

Registros de reações alérgicas aos anestésicos locais são bastante comuns, mas com frequência os registros de "alergias" são de fato efeitos colaterais da *epinefrina* acrescentada ao anestésico local. Reações psicogênicas às injeções podem ser mal diagnosticadas como reações alérgicas e também podem mimetizá-las, com sinais como urticária, edema e broncoespasmo. Alergias verdadeiras a um anestésico local amida são extremamente raras, embora o éster *procaína* seja um pouco mais alergênico. A alergia a um éster exclui o uso de outro éster, porque o componente alergênico é o metabólito ácido paraminobenzoico produzido por todos os ésteres. Em contraste, alergia a uma amida não exclui o uso de outra. O paciente pode ser alérgico a outros compostos do anestésico local, como os conservantes nos frascos de doses múltiplas.

## E. Administração a crianças e idosos

Antes de administrar um anestésico local a uma criança, deve ser calculada a dose máxima com base na sua massa corporal para prevenir dosagem excessiva acidental. Não há diferença significativa entre adultos jovens e maduros na resposta aos anestésicos locais. É prudente ficar bem abaixo da dosagem máxima recomendada em pacientes idosos, que, com frequência, têm comprometimento da função hepática. Como pode haver certo grau de comprometimento cardiovascular em pacientes idosos, pode ser prudente reduzir a dose de *epinefrina*. Os anestésicos locais são seguros para pacientes suscetíveis à hipertermia maligna.

## F. Toxicidade sistêmica dos anestésicos locais

As concentrações tóxicas do fármaco no sangue podem ser devidas a injeções repetidas ou ser resultado de uma injeção IV única e inadvertida. A aspiração antes de cada injeção é fundamental. Os sinais, os sintomas e o tempo da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais são imprevisíveis. Deve-se considerar o diagnóstico em qualquer paciente com alteração do estado mental ou instabilidade cardíaca após a injeção do anestésico local. Os sintomas do SNC (seja excitação ou depressão) podem ser aparentes, mas também podem ser sutis, não específicos ou ausentes. O tratamento da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais inclui a manutenção da via aérea, o apoio à respiração e à circulação, o controle de convulsões e, se necessário, a ressuscitação cardiopulmonar. A infusão de emulsão lipídica a 20% (tratamento de resgate lipídico) é um recurso valioso. A Figura 13.14 resume as propriedades farmacológicas de alguns anestésicos locais.

booksmedicos.org

| CARACTERÍSTICAS | ÉSTERES • *Procaína* • *Cloroprocaína* • *Tetracaína* • *Cocaína* | AMIDAS • *Lidocaína* • *Bupivacaína* • *Ropivacaína* • *Mepivacaína* • *Prilocaína* |
|---|---|---|
| Biotransformação | Rápida pela colinesterase plasmática | Lenta, hepática |
| Toxicidade sistêmica | Pouco provável | Mais provável |
| Reações alérgicas | Possível – forma derivados do PABA | Muito rara |
| Estabilidade em solução | Hidrolisa em ampolas (calor, sol) | Muito estável quimicamente |
| Início de ação | Lenta como regra geral | Moderada à rápida |
| $pK_a$ | Maior do que o pH fisiológico (8,5-8,9) | Próximo do pH fisiológico (7,6-8,1) |

| FÁRMACO | POTÊNCIA | INÍCIO | DURAÇÃO |
|---|---|---|---|
| *Procaína* | Baixa | Rápido | Curta |
| *Cloroprocaína* | Baixa | Rápido | Curta |
| *Tetracaína* | Alta | Lento | Longa (espinal) |
| *Lidocaína* | Baixa | Rápido | Intermediária |
| *Mepivacaína* | Baixa | Moderado | Intermediária |
| *Bupivacaína* | Alta | Lento | Longa |
| *Ropivacaína* | Alta | Moderado | Longa |

**Figura 13.14**

Resumo das propriedades farmacológicas de alguns anestésicos locais.
Paba, ácido paraminobenzoico.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

13.1 Qual dos seguintes fármacos é um analgésico potente, mas um anestésico fraco?

A. *Etomidato.*
B. *Halotano.*
C. *Midazolam.*
D. Óxido nitroso.
E. *Tiopental.*

Resposta correta = D. O *etomidato* é um fármaco hipnótico, mas carece de atividade analgésica. O *midazolam* é um sedativo/amnésico comum. O *halotano* e o *tiopental* são anestésicos potentes com pouco efeito analgésico. O óxido nitroso proporciona boa analgesia, mas é anestésico fraco que precisa ser associado com outros fármacos para obter anestesia completa.

13.2 A potência dos anestésicos inalatórios é definida quantitativamente como:

A. Coeficiente de partição sangue/gás.
B. Resistência cerebrovascular.
C. Concentração alveolar mínima.
D. Hipóxia de difusão.

Resposta correta = C. A potência dos anestésicos inalatórios é definida pela CAM, equivalente à $DE_{50}$ dos anestésicos. A partição sangue/gás determina a solubilidade do gás no sangue. A resistência cerebrovascular diminui com os anestésicos inalatórios. A hipóxia de difusão está associada com o óxido nitroso.

13.3 Dentre as seguintes opções, qual determina a velocidade de recuperação de anestésico IV usado para indução?

A. Biotransformação hepática do fármaco.
B. Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.
C. Ionização do fármaco.
D. Redistribuição do fármaco a partir do SNC.
E. Depuração plasmática do fármaco.

Resposta correta = D. Após a inundação inicial do SNC com as moléculas não ionizadas, elas difundem para outros tecidos. Com a captação tecidual secundária, a concentração plasmática diminui, permitindo que o fármaco difunda para fora do SNC. Essa redistribuição inicial do fármaco para outros tecidos leva à rápida recuperação observada após uma dose simples de um fármaco indutor IV. A ligação às proteínas, a ionização e a lipossolubilidade afetam a velocidade de transferência.

booksmedicos.org

13.4 Qual dos seguintes fármacos é um anestésico IV potente, mas um analgésico fraco?

A. *Propofol*.
B. Benzodiazepínicos.
C. *Cetamina.*
D. *Fentanila.*
E. *Isoflurano.*

Resposta correta = A. O *propofol* é um potente anestésico, mas é um analgésico fraco. Ele é o anestésico geral IV mais amplamente utilizado e tem alta lipossolubilidade. As outras opções não atendem ao perfil.

13.5 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos anestésicos locais?

A. Afetam somente as fibras nervosas pequenas e amielínicas.
B. Têm um grupo lipofílico ou hidrofílico.
C. Têm uma ligação amida ou éster.
D. Não são afetados pelo pH do tecido nem pelo $pK_a$ do fármaco.
E. Na sua forma ionizada, interagem com o receptor proteico dos canais de cálcio.

Resposta correta = C. As fibras nervosas pequenas e amielínicas que conduzem os impulsos de dor, temperatura e atividade autônoma são as mais sensíveis à ação dos anestésicos locais, mas as outras fibras também são afetadas. Os anestésicos locais têm um grupo lipofílico unido por uma ligação amida ou éster a uma cadeia de carbono que, por sua vez, se une a um grupo hidrofílico. O início e a duração de ação do anestésico local são influenciados pelo pH do tecido e pelo $pK_a$ do fármaco. Os anestésicos locais atuam bloqueando os canais de sódio.

13.6 Qual das seguintes afirmativas é correta em relação à HM?

A. É desencadeada por *dantroleno*.
B. É desencadeada por anestésicos locais.
C. Em geral é suave e clinicamente insignificante.
D. Não tem componente familiar.
E. Envolve aumento do metabolismo oxidativo dos músculos esqueléticos.

Resposta correta = E. A HM envolve aumento do metabolismo oxidativo dos músculos esqueléticos e é uma condição que ameaça a vida. O *dantroleno* é o tratamento farmacológico específico. Os anestésicos locais não se mostraram seguros. Os fármacos desencadeadores incluem *succinilcolina* e hidrocarbonetos halogenados voláteis em indivíduos suscetíveis. A suscetibilidade à HM é herdada de modo autossômico dominante.

13.7 Um paciente com insuficiência cardíaca e DC significativamente diminuído necessita de anestesia cirúrgica. Qual das seguintes condições pode ser observada neste paciente?

A. Tempo de indução com anestésico IV prolongado.
B. Necessidade de aumentar a dosagem de anestésico IV.
C. Tempo de indução com anestésico inalatório prolongado.
D. Remoção aumentada do anestésico inalatório pelos tecidos periféricos.

Resposta correta = A. Quando o DC está reduzido, o organismo compensa desviando maior parcela do DC para a circulação cerebral. Nessas circunstâncias, maior proporção do anestésico IV vai entrar na circulação cerebral. Por isso, a dose do fármaco IV deve ser reduzida (não aumentada). Portanto, com DC reduzido, é preciso mais tempo para um fármaco indutor IV alcançar o cérebro, resultando em tempo de indução mais longo. Para anestésicos inalatórios, o baixo DC retira o anestésico dos alvéolos para os tecidos periféricos mais lentamente e assim acelera a velocidade de aumento da concentração alveolar do gás. Em consequência, o gás alcança o equilíbrio entre o alvéolo e o local de ação no cérebro mais rapidamente.

13.8 Um paciente asmático e hipotenso de 80 anos necessita de anestesia para um procedimento cirúrgico de emergência. Qual dos seguintes fármacos será o mais apropriado para induzir anestesia nesse paciente?

A. *Desflurano.*
B. *Cetamina.*
C. *Propofol.*
D. *Tiopental.*

Resposta correta = B. A *cetamina* pode ser benéfica, pois é um broncodilatador potente e não diminui a pressão arterial como os demais fármacos. O *desflurano* é um anestésico inalatório que pode estimular os reflexos respiratórios. É usado para manutenção, não para indução, e pode diminuir a pressão arterial. O *propofol* pode também diminuir a pressão arterial. O *tiopental* é um barbiturato de curta ação que pode causar broncoespasmo.

13.9 Uma paciente de 52 anos será sedada com *propofol* para um procedimento diagnóstico breve. Qual das seguintes alternativas constitui uma vantagem do *propofol* nesta paciente?

A. Analgesia rápida.
B. Duração prolongada.
C. Menor incidência de náuseas e êmese.
D. Menor dor no local da injeção.

Resposta correta = C. O *propofol* tem algum efeito antiemético, de modo que não causa náuseas ou êmese pós-cirúrgicas. Tem duração de curta ação (o que o torna útil para procedimentos breves), mas não produz analgesia. Dor no local da injeção é comum.

13.10 Uma paciente de 32 anos necessita de analgesia epidural para diminuir as dores do parto. Ela relata que teve reação alérgica à *novocaína* (*procaína*) no consultório odontológico. Qual dos seguintes anestésicos locais será apropriado para uso epidural nesta paciente?

A. *Clorprocaína.*
B. *Mepivacaína.*
C. *Ropivacaína.*
D. *Tetracaína.*

Resposta correta = C. A *procaína* é um anestésico local éster. Como esta paciente tem alergia à *procaína*, outros anestésicos ésteres (*cloroprocaína*, *tetracaína*) não devem ser usados. A *mepivacaína* é um anestésico local tipo amida, que não deve ser usada devido ao potencial de elevada toxicidade para recém-nascidos. A *ropivacaína* é um anestésico amida.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 14

# Opioides

Robin Moorman Li

## I. RESUMO

Controlar a dor é um dos maiores desafios da clínica médica. A dor é definida como uma sensação desagradável, que pode ser aguda ou crônica, e é consequência de processos neuroquímicos complexos nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico. A dor é subjetiva, e o médico deve basear-se na percepção e na descrição do paciente. O alívio da dor depende do seu tipo específico: nociceptiva ou neuropática. Por exemplo, na dor artrítica leve ou moderada (dor nociceptiva), os analgésicos não opioides, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ver Cap. 36), em geral são eficazes. A dor neuropática pode ser tratada com opioides (algumas situações exigem dosagens altas), mas respondem melhor a anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos ou inibidores da captação de serotonina e norepinefrina. Contudo, para a dor grave ou crônica maligna ou não maligna, os opioides são considerados parte do plano de tratamento em pacientes selecionados (Fig. 14.1). Opioides são fármacos naturais, semissintéticos ou sintéticos que produzem efeitos tipo *morfina* (Fig. 14.2). Esses fármacos são divididos em classes químicas com base na sua estrutura química (Fig. 14.3). Clinicamente, isso é útil na identificação de opioides que têm maior possibilidade de causar sensibilidade cruzada em pacientes com alergia a um opioide em particular. Todos os opioides agem ligando-se a receptores opioides específicos no SNC para produzir efeitos que imitam a ação de neurotransmissores peptídeos endógenos (p. ex., endorfinas, encefalinas e dinorfinas). Embora os opioides apresentem um amplo espectro de efeitos, sua utilização principal é para aliviar a dor intensa, independentemente de ela resultar de cirurgia, lesão ou doença crônica. Entretanto, a ampla disponibilidade dos opioides levou ao abuso daqueles capazes de produzir euforia. Os antagonistas que revertem as ações dos opioides também são importantes clinicamente para uso em casos de dosagem excessiva (Fig. 14.1).

| AGONISTAS POTENTES |
|---|
| *Alfentanila* |
| *Fentanila* |
| *Heroína* |
| *Hidrocodona* |
| *Hidromorfona* |
| *Meperidina* |
| *Metadona* |
| *Morfina* |
| *Oxicodona* |
| *Oximorfona* |
| *Remifentanila* |
| *Sufentanila* |
| **AGONISTAS MODERADOS/FRACOS** |
| *Codeína* |
| **AGONISTAS-ANTAGONISTAS MISTOS E AGONISTAS PARCIAIS** |
| *Buprenorfina* |
| *Butorfanol* |
| *Nalbufina* |
| *Pentazocina* |
| **ANTAGONISTAS** |
| *Naloxona* |
| *Naltrexona* |
| **OUTROS ANALGÉSICOS** |
| *Tapendatol* |
| *Tramadol* |

**Figura 14.1**
Resumo dos analgésicos opioides e seus antagonistas.

## II. RECEPTORES OPIOIDES

Os efeitos mais importantes dos opioides são mediados por três famílias de receptores, designadas comumente μ (mi), κ (capa) e δ (delta). Cada família de receptores apresenta uma especificidade diferente para os fármacos com

booksmedicos.org

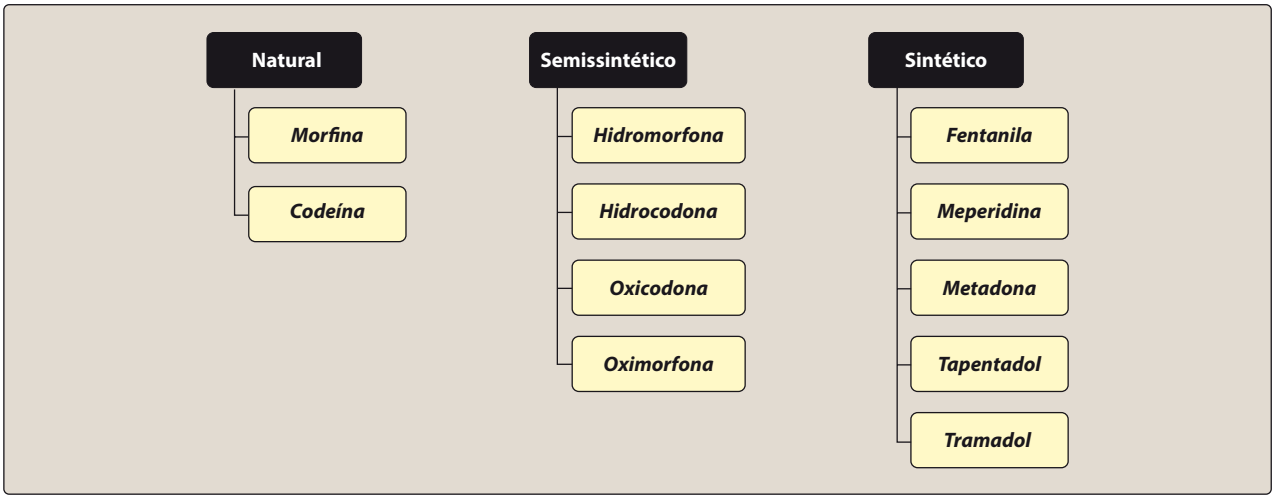



**Figura 14.2**
Resumo das classes químicas dos agonistas opioides.

| Fenantrenos | Ação em receptores opioides |
|---|---|
| ***Morfina*** | Agonista |
| ***Codeína*** | Agonista |
| ***Oxicodona*** | Agonista |
| ***Oximorfona*** | Agonista |
| ***Hidromorfona*** | Agonista |
| ***Hidrocodona*** | Agonista |
| ***Buprenorfina*** | Agonista parcial |
| ***Nalbufina*** | Misto: agonista/ antagonista |
| ***Butorfanol*** | Misto: agonista/ antagonista |
| **Benzomorfanos** | |
| ***Pentazocina*** | Misto: agonista/ antagonista |
| **Fenilpiperidinas** | |
| ***Fentanila*** | Agonista |
| ***Alfentanila*** | Agonista |
| ***Sufentanila*** | Agonista |
| ***Meperidina*** | Agonista |
| **Difenileptano** | |
| ***Metadona*** | Agonista |

**Figura 14.3**
Origem dos opioides: naturais, semissintéticos ou sintéticos.

os quais ela se liga. A propriedade analgésica dos opioides é mediada primariamente pelos receptores μ, que modulam respostas nociceptivas térmicas, mecânicas e químicas. Os receptores κ no corno dorsal também contribuem para a analgesia modulando a resposta à nocicepção química e térmica. As encefalinas interagem mais seletivamente com os receptores δ na periferia. Os três receptores opioides são membros da família de receptores acoplados à proteína G e inibem a adenililciclase. Eles também estão associados a canais iônicos, aumentando o efluxo pós-sináptico de $K^+$ (hiperpolarização) ou reduzindo o influxo pré-sináptico de $Ca^{2+}$, impedindo, assim, o disparo neuronal e a liberação do transmissor (Fig. 14.4).

## III. AGONISTAS OPIOIDES

A *morfina* é o principal fármaco analgésico presente no ópio bruto, sendo o protótipo do agonista μ potente. A *codeína* também está presente no ópio bruto, em menores concentrações, e é menos potente, o que a torna protótipo dos agonistas opioides fracos. Os opioides atualmente disponíveis têm várias diferenças na afinidade pelo receptor, no perfil farmacocinético, nas vias de administração disponíveis e nos efeitos adversos. Comparar os opioides disponíveis com a *morfina* é útil na identificação de diferenças para orientar a seleção de um regime seguro e efetivo de controle da dor (Fig. 14.5).

### A. Morfina

1. **Mecanismo de ação:** A *morfina* e outros opioides exercem seus efeitos principais interagindo estereoespecificamente com os receptores opioides nas membranas de certas células no SNC e em outras estruturas anatômicas, como o trato gastrintestinal (TGI) e a bexiga. A *morfina* atua também em receptores κ na lâmina I e II do corno dorsal da medula espinal. Ela diminui a liberação de substância P que modula a percepção da dor na medula espinal. A *morfina* também parece inibir a liberação de vários transmissores excitatórios dos terminais nervosos que levam a estímulos nociceptivos

booksmedicos.org

(dolorosos). Alguns usos terapêuticos da *morfina* e outros opioides estão relacionados na Figura 14.6.

2. **Ações:**

   a. **Analgesia:** *A morfina* e outros opioides causam analgesia (alívio da dor sem perda de consciência) e aliviam a dor, aumentando o seu limiar no nível da medula espinal e, de forma mais importante, alterando a percepção da dor no cérebro. Os pacientes tratados com opioides continuam conscientes da presença da dor, mas a sensação não é desagradável. A eficácia analgésica máxima de agonistas opioides representativos é mostrada na Figura 14.7.

   b. **Euforia:** A *morfina* produz uma forte sensação de contentamento e bem-estar. A euforia pode ser causada pela desinibição dos neurônios que contêm dopamina da área tegmento ventral.

   c. **Respiração:** A *morfina* causa depressão respiratória pela dessensibilização ao dióxido de carbono dos neurônios do centro respiratório. Esse efeito pode ocorrer com doses normais de *morfina* em pacientes virgens para esse fármaco e acentuar-se à medida que a dose aumenta até que, por fim, a respiração cessa. A depressão respiratória é a causa mais comum de morte nos casos de superdose aguda de opioides. A tolerância a esse efeito se desenvolve rapidamente com dosificações repetidas, o que permite o uso seguro da *morfina* para o tratamento da dor quando a dosagem é titulada corretamente.

   d. **Depressão do reflexo da tosse:** *Morfina* e *codeína* possuem propriedades antitussígenas. Em geral, a supressão da tosse não se correlaciona bem com as propriedades analgésicas e de depressão respiratória dos opioides. Os receptores envolvidos na ação antitussígena parecem ser diferentes daqueles envolvidos na analgesia.

   e. **Miose:** A pupila puntiforme (Fig. 14.8), característica do uso da *morfina*, resulta do estímulo dos receptores μ e κ. Há pouca tolerância ao efeito, e todos os viciados em *morfina* apresentam pupilas puntiformes. (Nota: esse fato é importante para o diagnóstico, já que muitas outras causas de coma e depressão respiratória causam dilatação da pupila.)

   f. **Êmese:** A *morfina* estimula diretamente a zona quimiorreceptora disparadora na área postrema que causa êmese.

   g. **TGI:** A *morfina* alivia a diarreia ao diminuir a motilidade e aumentar o tônus do músculo liso circular intestinal. Ela também aumenta o tônus do esfíncter anal. No geral, a *morfina* e outros opioides provocam constipação, com pouco desenvolvimento de tolerância. (Nota: o laxante de venda livre que associa o amolecedor de fezes *docusato* com o laxante estimulante *senna* é útil para tratar a constipação induzida por opioides.) A *morfina* também pode aumentar a pressão no trato biliar, devido à contração da vesícula biliar e à constrição do esfíncter biliar.

   h. **Sistema cardiovascular:** A *morfina* em dosagens baixas não tem efeito significativo na pressão arterial ou na frequência cardíaca. Com doses altas pode ocorrer hipotensão e bradicardia.

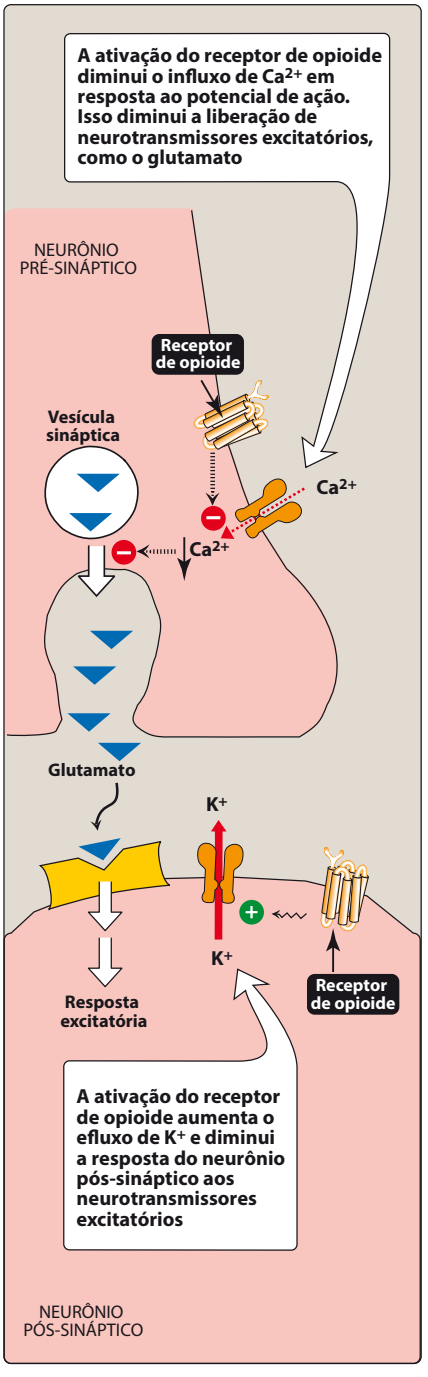



**Figura 14.4**

Mecanismo de ação do agonista do receptor μ de opioide na medula espinal.

booksmedicos.org

| OPIOIDE | VIAS DE ADMINISTRAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| ***Morfina*** | VO (LI e LE), R, IM, IV, SC, AI, SL, AE | • Para todos os listados: efeitos adversos clássicos dos opioides (Figura 14.9)<br>• Os metabólitos ativos são eliminados por via renal e acumulam na insuficiência renal<br>• O metabólito M3G não tem ação analgésica, mas pode ser neuroexcitatório<br>• O metabólito M6G é duas a quatro vezes mais potente que o original; o acúmulo pode causar sedação excessiva e depressão respiratória |
| ***Metadona*** | VO, IV, IM, SC | • Não tem metabolitos ativos<br>• É mistura racêmica:<br>  • **Isômero S:** é antagonista NMDA, auxilia na prevenção à tolerância opioide e no tratamento da dor neuropática<br>  • **Isômero R:** é agonista μ no tratamento da dor nociceptiva<br>• A meia-vida longa e variável aumenta o risco de dosagem excessiva<br>• É muito lipofílico e se redistribui aos depósitos de gordura<br>• A duração da analgesia é muito menor do que a meia-vida. A dosagem repetida pode causar acúmulo<br>• Pode prolongar o intervalo QT e causar *torsade de pointes*<br>• Advertência: a troca de *metadona* e para *metadona* e outros opioides deve ser feita com muito cuidado pois a dosagem equianalgésica varia dramaticamente |
| ***Fentanila*** | IV, AE, AI, TD, CFTO, SL, bucal, nasal | • Sem metabólitos ativos; opção para pacientes com insuficiência renal, mas deve ser usado com cautela<br>• Cem vezes mais potente do que a *morfina*<br>• Menor liberação de histamina, sedação e constipação em comparação com *morfina* |
| ***Oxicodona*** | VO (LI e LC) | • Biotransformado pela CYP2D6 e CYP3A4<br>• Advertência em tarja preta: interações farmacológicas em CYP3A4<br>• Menos náuseas e liberação de histamina em comparação com *morfina* |
| ***Oximorfona*** | VO (LI e LC), IV | • A liberação imediata tem duração de ação e meia-vida de eliminação (8h) mais longa comparado com outros opioides de liberação imediata<br>• A biodisponibilidade oral aumenta com alimentação<br>• Deve ser administrado 1 a 2 h depois da refeição<br>• A biodisponibilidade aumenta com coadministração de álcool |
| ***Hidromorfona*** | VO (LI e LC), R, IV, SC, AE, AI | • É biotransformado por glicuronidação a H6G e H3G eliminados por via renal e podem causar efeitos adversos no SNC em pacientes com insuficiência renal |
| ***Hidrocodona*** | VO (LI e LC) | • O metabólito ativo é a *hidromorfona*<br>• É biotransformado pelas CYP2D6 e CYP3A4 |
| ***Tapentadol*** | VO (LI e LC) | • Analgésico de ação central; tem atividade agonista μ junto com inibição de captação de norepinefrina<br>• É eficaz no tratamento de dor nociceptiva e neuropática<br>• Biotransformado predominantemente por glicuronidação, sem interações CYP450<br>• Podem ocorrer convulsões e síndrome serotonínica em pacientes predispostos |
| ***Codeína*** | VO, SC | • É pró-fármaco: biotransformado pela CYP2D6 ao fármaco ativo, *morfina*<br>• Os biotransformadores rápidos e os maus via CYP2D6 podem sofrer intoxicação<br>• Os fármacos inibidores da CYP2D6 impedem a conversão da *codeína* em *morfina* impedindo o controle da dor<br>• Não usar em pacientes com disfunção renal<br>• Usar somente para dores leves a moderadas |
| ***Meperidina*** | VO, IV, SC, AE, AI | • Não recomendado como opioide de primeira escolha<br>• O metabólito ativo normeperidina acumula na disfunção renal levando a toxicidade<br>• A *naloxona* não antagoniza o efeito da normeperidina; pode agravar a atividade convulsiva<br>• Não usar em idosos, nos pacientes com disfunção renal ou para o controle da dor crônica |
| ***Buprenorfina*** | SL, TD, IM | • Longa duração de ação; muito lipofílico<br>• Incompletamente revertido por *naloxona*<br>• Interações farmacológicas: contraindicado com *atazanavir, conivaptana,* inibidores da MAO; também várias interações com o sistema CYP450, incluindo CYP3A4<br>• Pode prolongar o intervalo QT<br>• Evitar o uso em pacientes com hipopotassemia, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca instável ou outros fatores predisponentes que aumentem anormalidades QT<br>• O adesivo transdérmico é aplicado cada 7 dias |

**Figura 14.5**

Resumo das propriedades clínicas relevantes de cada agonista de receptor μ.
LC, liberação controlada; AE, anestesia epidural; AI, anestesia intratecal; IM, intramuscular; LI, liberação imediata; IV, intravenosa; CFTO, citrato de fentanila transmucosal oral; VO, via oral; R, retal; SC, subcutâneo; SL, sublingual; TD, transdermal; M3G, morfina-3-glicuronídeo; NMDA, N-metil-D-aspartato; H6G, hidromorfona-6-glicuronídeo; H3G, hidromorfona-3-glicuronídeo.
Nota: existem vários acrônimos distintos usados para indicar que uma formulação tem liberação estendida. Ex.: LC, liberação controlada; LA, longa ação; LE, liberação estendida.

booksmedicos.org

Devido à depressão respiratória e à retenção de dióxido de carbono, os vasos cerebrais dilatam e aumentam a pressão do líquido cerebrospinal. Assim, normalmente, a *morfina* está contraindicada em indivíduos com lesão grave na cabeça ou no cérebro.

i. **Liberação de histamina:** A *morfina* libera histamina dos mastócitos, causando urticária, sudoração e vasodilatação. Como pode causar broncodilatação, a *morfina* deve ser usada com cautela em pacientes com asma.

j. **Ações hormonais:** A *morfina* aumenta a liberação de hormônio do crescimento e aumenta a secreção de prolactina. Ela aumenta o hormônio antidiurético, causando retenção urinária.

k. **Parto:** A *morfina* pode prolongar o segundo estágio do trabalho de parto, diminuindo temporariamente a força, a duração e a frequência das contrações uterinas.

3. **Farmacocinética:**

a. **Administração:** Por causa da significativa biotransformação de primeira passagem da *morfina* no fígado, as injeções intramuscular (IM), subcutânea (SC) ou intravenosa (IV) produzem as respostas mais confiáveis. A absorção da *morfina* no TGI após administração oral é lenta e errática. Quando a *morfina* é usada por via oral, em geral é administrada em uma forma de liberação lenta, para obter níveis plasmáticos mais consistentes. É importante observar que a *morfina* tem um perfil farmacocinético linear, permitindo que a dosagem seja mais previsível e mais flexível.

b. **Distribuição:** A *morfina* entra rapidamente nos tecidos corporais, incluindo o feto da gestante. Ela não deve ser usada para analgesia durante o parto. Recém-nascidos de mães adictas apresentam dependência física de opioides, manifestando sintomas de abstinência se o opioide não for administrado. Apenas uma pequena fração de *morfina* atravessa a barreira hematencefálica, porque a *morfina* é o fármaco menos lipofílico dos opioides comuns. Em contraste, os opioides mais lipossolúveis, como a *fentanila* e a *metadona*, penetram facilmente no SNC.

c. **Destino:** A *morfina* é conjugada com ácido glicurônico no fígado, formando dois metabólitos principais. A morfina-6-glicuronídeos é um analgésico muito potente, e a morfina-3-glicuronídeo não tem atividade analgésica, mas se acredita que provoque os efeitos neuroexcitatórios observados com as doses altas de *morfina.* Os conjugados são excretados primariamente na urina, e pequenas quantidades aparecem na bile. A duração de ação da *morfina* é de 4 a 5 horas quando é administrada sistemicamente em indivíduos nunca expostos, mas é consideravelmente mais longa quando injetada por via epidural, porque sua baixa lipofilicidade retarda a redistribuição do espaço epidural. (Nota: a idade pode influenciar a resposta à *morfina.* Pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos analgésicos, possivelmente devido à redução na biotransformação, na massa corporal magra ou na função renal. Doses iniciais menores devem ser consideradas para idosos. Os neonatos não devem receber *morfina* devido à sua baixa capacidade de conjugação.)

| USOS TERAPÊUTICOS | COMENTÁRIOS |
|---|---|
| **Analgesia** | *Morfina* é o agonista opioide padrão. Os opioides são usados contra dor em traumatismos, câncer e outros tipos de dor intensa |
| **Tratamento de diarreias** | Os opioides diminuem a motilidade e aumentam o tônus dos músculos lisos circulares intestinais [Nota: os fármacos comumente usados incluem *difenoxilato* e *loperamida* (ver Capítulo 31)] |
| **Alívio da tosse** | A *morfina* suprime o reflexo da tosse, mas a *codeína* e o *dextrometorfano* são mais comumente usados |
| **Tratamento do edema pulmonar agudo** | A *morfina* por via IV alivia dramaticamente a dispneia causada pelo edema pulmonar associado com insuficiência ventricular esquerda, possivelmente via efeito vasodilatador. Isso de fato diminui a pré- e a pós-carga cardíacas, bem como a ansiedade sofrida pelo paciente |
| **Anestesia** | Os opioides são usados como medicação pré-anestésica para anestesias sistêmicas e espinais e par analgesia pós-cirúrgica |

**Figura 14.6**

Usos clínicos selecionados de opioides.

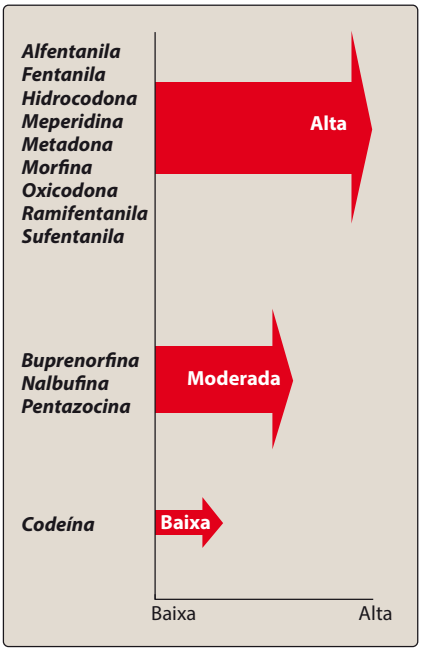



**Figura 14.7**

Comparação da eficácia agonista dos opioides.

booksmedicos.org

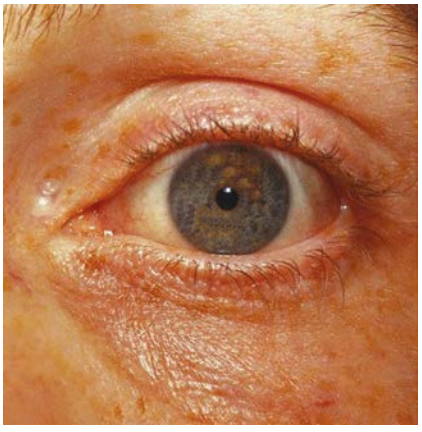


**Figura 14.8**
Pupila puntiforme característica associada ao uso de *morfina*.

4. **Efeitos adversos:** Vários efeitos adversos são comuns em toda a classe de opioides (Fig. 14.9). Com a maioria dos agonistas μ, pode ocorrer grave depressão respiratória, e a dosagem excessiva com opioide pode resultar em óbito. O impulso respiratório pode ser suprimido em pacientes com enfisema ou *cor pulmonale.* Se for usado opioide, a respiração deve ser monitorada atentamente. A elevação da pressão intracraniana, particularmente em lesões na cabeça, pode ser grave. A *morfina* deve ser utilizada com cautela em pacientes com asma, doença hepática ou disfunção renal.

5. **Tolerância e dependência física:** O uso repetido da *morfina* causa tolerância aos seus efeitos depressor respiratório, analgésico, eufórico e sedativo. No entanto, normalmente não se desenvolve tolerância aos efeitos de constrição pupilar e de constipação. Pode ocorrer dependência física e psicológica com a *morfina* e alguns dos outros agonistas. A retirada produz uma série de respostas autônomas, motoras e psicológicas que incapacitam o indivíduo e causam sintomas graves, mas raramente causam morte.

6. **Interações farmacológicas:** As interações de fármacos com *morfina* são raras; contudo, as suas ações depressivas são potenciadas pelos fenotiazínicos, pelos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e pelos antidepressivos tricíclicos (ver Fig. 14.10).

## B. Codeína

A *codeína* é um opioide de ocorrência natural que é um analgésico fraco em comparação com a *morfina*. Deve ser usada apenas para dor moderada. A ação analgésica da *codeína* é derivada da sua conversão à *morfina* pelo sistema enzimático CYP2D6 (ver Cap. 1). A atividade do sistema CYP2D6 varia entre os pacientes, e os biotransformadores ultrarrápidos podem obter níveis mais altos de *morfina,* levando à possibilidade de dosagem excessiva. Interações de fármacos associadas com o sistema CYP2D6 podem alterar a eficácia da *codeína* ou potencialmente causar toxicidade. A *codeína* é usada comumente com *paracetamol* para combate da dor. Ela exibe boa atividade antitussígena em doses que não causam analgesia. (Nota: na maioria das preparações contra tosse que não necessitam de receita, a *codeína* foi substituída por fármacos como o *dextrometorfano*, um fármaco sintético depressor da tosse que não possui propriedade analgésica e tem relativo baixo potencial de abuso, nas doses antitussígenas usuais.)

## C. Oxicodona e oximorfona

A *oxicodona* é um derivado semissintético da *morfina*. Ela é ativa por via oral e, algumas vezes, formulada com ácido acetilsalicílico ou com *paracetamol*. O efeito analgésico oral é aproximadamente o dobro da *morfina*. A *oxicodona* é biotransformada pelo sistema enzimático CYP2D6 e CYP3A4 e excretada pelos rins. O abuso das preparações de liberação lenta (ingestão dos comprimidos pulverizados) é associado a muitos óbitos. É importante que as formas com maior dose desse tipo de preparação sejam utilizadas apenas por pacientes com tolerância a opioides. A *oximorfona* é um analgésico opioide semissintético. Por via parenteral, é cerca de dez vezes mais potente que a *morfina.* A formulação oral tem potência relativamente menor e é cerca de três vezes mais potente que a *morfina* oral. A *oximorfona* está disponível em formulações de ação imediata e de liberação estendida. Esse fármaco não tem interações com outros fármacos clinicamente relevantes associados com o sistema enzimático CYP450.

booksmedicos.org

## D. Hidromorfona e hidrocodona

*Hidromorfona* e *hidrocodona* são análogos semissintéticos da *morfina* e da *codeína*, respectivamente, e ativas por via oral. A *hidromorfona* oral é cerca de 9 a 10 vezes mais potente do que a *morfina*. Ela é preferida ante a *morfina* em pacientes com disfunção renal devido ao menor acúmulo de metabólitos ativos. A *hidrocodona* é a hidromorfona-metil-éter, um analgésico mais fraco que a *hidromorfona*, com eficácia analgésica por via oral comparável à da *morfina*. Esse fármaco com frequência é associado com *paracetamol* ou *ibuprofeno* para combater dor intensa. Também é usado como antitussígeno. A *hidrocodona* é biotransformada no fígado a vários metabólitos, um dos quais é a *hidromorfona* por ação da CYP2D6. A biotransformação à *hidromorfona* pode ser afetada por interações com outros fármacos.

## E. Fentanila

A *fentanila*, um opioide sintético quimicamente relacionado à *meperidina*, tem 100 vezes a potência analgésica da *morfina*, sendo utilizada na anestesia. Ela é altamente lipofílica e apresenta rápido início de ação e curta duração (15-30 min). Normalmente, é administrada por via IV, epidural ou intratecal. A *fentanila* é combinada com anestésicos locais para obter analgesia epidural para o parto e a dor pós-cirúrgica. *Fentanila* por via IV é usada na anestesia por seu efeito analgésico e sedativo. Também estão disponíveis uma preparação oral transmucosa e um adesivo transdérmico do fármaco. A preparação transmucosa oral é utilizada no tratamento de pacientes com câncer que apresentam dor súbita e são tolerantes aos opioides. O adesivo transdérmico deve ser utilizado com cautela, pois já ocorreu óbito devido à hipoventilação. O uso é contraindicado em pacientes virgens aos opioides, e os adesivos não devem ser usados no manejo da dor aguda e pós-cirúrgica. (Nota: o adesivo transdérmico cria um reservatório do fármaco na pele. Assim, o início da ação é retardado por 12 horas, e o término é prolongado.) A *fentanila* é biotransformada em metabólitos inativos pelo sistema CYP3A4, e os fármacos que inibem essa isoenzima podem potencializar os seus efeitos. A *fentanila* e seus metabólitos são excretados na urina.

## F. Sufentanila, alfentanila e remifentanila

*Sufentanila*, *alfentanila* e *remifentanila* são três agonistas opioides relacionados à *fentanila*. Eles diferem em potência e destino metabólico. A *sufentanila* é mais potente do que a *fentanila*, e os outros dois são menos potentes e têm ação mais curta. Esses fármacos são usados principalmente pelas propriedades analgésicas e sedativas durante procedimentos cirúrgicos que requerem anestesia.

## G. Metadona

A *metadona* é um opioide sintético, eficaz por via oral, com potência equianalgésica variável comparada à da *morfina*, e a conversão entre os dois fármacos não é linear. A *metadona* causa menos euforia e tem duração de ação um pouco mais longa.




**Figura 14.9**

Efeitos adversos comumente observados em indivíduos tratados com opioides.

booksmedicos.org

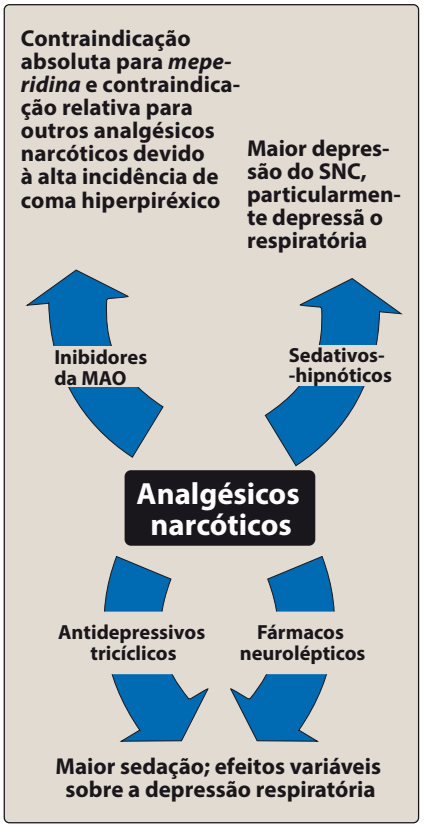



**Figura 14.10**

Fármacos que interagem com os opioides.
SNC, sistema nervoso central; MAO, monoaminoxidase.

As ações da *metadona* são mediadas pelos receptores μ. Além disso a *metadona* é antagonista no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e inibidora da captação de norepinefrina e serotonina. Assim, tem eficácia no tratamento de dor nociceptiva e neuropática. A *metadona* também é usada na retirada controlada de adictos de opioides e *heroína. Metadona* por via oral é administrada como substituto do abuso de opioides e depois é retirada lentamente do paciente. A síndrome de abstinência com *metadona* é mais suave, mas mais longa (dias a semanas) do que com outros opioides. Ao contrário da *morfina,* a *metadona* é bem absorvida após a administração por via oral. Ela aumenta a pressão biliar e causa também constipação, mas menos do que a *morfina*.

Entender a farmacocinética da *metadona* é importante para usar apropriadamente essa medicação. Ela é prontamente absorvida após administração oral, é biotransformada no fígado e excretada quase exclusivamente nas fezes. A *metadona* é muito lipossolúvel, levando ao acúmulo nos tecidos gordurosos. A meia-vida da *metadona* varia de 12 a 40 horas. Pode se estender por até 150 horas, mas a duração real da analgesia varia de 4 a 8 horas. Consequentemente, o tempo necessário para um paciente alcançar o estado de equilíbrio pode variar de 35 horas a 2 semanas. Após dosificações repetidas, os níveis de *metadona* podem acumular devido à longa meia-vida terminal, levando à toxicidade. Dosagens excessivas (*overdose*) são possíveis se quem prescreve desconhece a longa meia-vida da *metadona,* a tolerância cruzada incompleta entre a *metadona* e os demais opioides e as regras de titulação correta para evitar seu acúmulo. A biotransformação é variável, pois depende de múltiplas isoenzimas CYP450, algumas das quais são afetadas por polimorfismo genético e são suscetíveis a várias interações por fármacos.

A *metadona* pode produzir dependência física similar à da *morfina*, mas causa menos neurotoxicidade, porque não tem metabólitos ativos. A *metadona* pode prolongar o intervalo QT e causar *torsades de pointes*, possivelmente por interagir com canais de potássio no coração. Deve ser usada com cautela em pacientes com história pessoal ou familiar de prolongamento do intervalo QT e naqueles que usam outras medicações que podem prolongar esse intervalo.

## H. Meperidina

A *meperidina* é um opioide sintético de menor potência estruturalmente não relacionado à *morfina*. É usado contra dor aguda e atua primariamente como agonista κ com alguma atividade μ. A *meperidina* é muito lipofílica e tem efeitos anticolinérgicos, resultando em incidência elevada de delírio, comparada com outros opioides. A duração de ação é ligeiramente menor que a da *morfina* e outros opioides. A *meperidina* tem um metabólito ativo (normeperidina) excretado por via renal. A normeperidina tem ação neurotóxica significativa e pode causar delírio, hiper-reflexia, mioclonia e possivelmente convulsões. Devido à ação breve e ao potencial de toxicidade, a *meperidina* não deve ser usada contra a dor por períodos curtos (menos de 48 horas). Outros fármacos são preferidos. A *meperidina* não deve ser usada em pacientes idosos ou naqueles com insuficiência renal, insuficiência hepática, comprometimento respiratório preexistente ou de modo concomitante ao IMAO, ou após sua administração recente. Foi descrita a ocorrência de síndrome da serotonina em pacientes que recebem *meperidina* junto com inibidor seletivo da captação de serotonina (ISCS).

booksmedicos.org

## IV. AGONISTAS PARCIAIS E AGONISTA-ANTAGONISTAS MISTOS

Os agonistas parciais se ligam ao receptor opioide, mas têm atividade intrínseca menor que a dos agonistas totais (ver Cap. 2). Existe um teto para os efeitos farmacológicos desses fármacos. Os fármacos que estimulam um receptor e bloqueiam outro são denominados agonistas-antagonistas. Os efeitos desses fármacos dependem da exposição prévia a opioides. Em indivíduos que não receberam opioides (pacientes virgens), os agonistas-antagonistas possuem atividade agonista e são utilizados no alívio da dor. Em pacientes dependentes de opioides, os fármacos agonistas-antagonistas podem apresentar principalmente efeitos bloqueadores (produzem sintomas de abstinência).

### A. Buprenorfina

A *buprenorfina* é classificada como agonista parcial e atua no receptor μ. Ela atua como a *morfina* em pacientes virgens, mas também pode provocar abstinência em usuários de *morfina* ou outros agonistas opioides totais. O uso principal é na desintoxicação opioide, pois tem sintomas de retirada menos graves e mais curtos em comparação com a *metadona* (Fig. 14.11). Ela causa pouca sedação, depressão respiratória ou hipotensão, mesmo em doses elevadas. Em contraste com a *metadona*, disponível apenas em clínicas especializadas, a *buprenorfina* é aprovada para desintoxicação ou manutenção ambulatorial. A *buprenorfina* é administrada por via sublingual, parenteral ou transdérmica e tem longa duração de ação, devido à sua forte ligação ao receptor μ. Comprimidos de *buprenorfina* são indicados para o tratamento da dependência opioide e também estão disponíveis em produtos associados contendo *buprenorfina* e *naloxona*. A *naloxona* foi adicionada para evitar o abuso de *buprenorfina* por administração IV. A forma injetável e o adesivo transdérmico de uso semanal são indicados para o alívio da dor moderada e intensa. A *buprenorfina* é biotransformada pelo fígado e excretada na bile e na urina. Os efeitos adversos incluem depressão respiratória que não é facilmente revertida pela *naloxona* e redução (ou, raramente, aumento) de pressão arterial, náuseas e tontura.

### B. Pentazocina

A *pentazocina* age como agonista nos receptores κ e é um antagonista fraco nos receptores μ e δ. Ela promove analgesia ativando receptores na medula espinal e é usada no alívio da dor moderada. Pode ser administrada por via oral ou parenteral. A *pentazocina* produz menos euforia comparada à *morfina*. Em doses mais altas, provoca depressão respiratória e reduz a atividade do TGI. Doses altas aumentam a pressão arterial e podem causar alucinações, pesadelos, disforia, taquicardia e tontura. As últimas levaram ao declínio no seu emprego. Apesar de sua ação antagonista, a *pentazocina* não antagoniza a depressão respiratória causada pela *morfina*, mas pode provocar abstinência no dependente desse fármaco. Desenvolvem-se tolerância e dependência no uso continuado. A *pentazocina* deve ser usada com cautela em pacientes com angina ou doença coronariana, pois pode aumentar a pressão arterial pulmonar e sistêmica e, assim, aumentar o trabalho cardíaco.

### C. Nalbufina e butorfanol

*Nalbufina* e *butorfanol* são agonistas-antagonistas opioides mistos. Como a *pentazocina*, eles têm papel limitado no tratamento da dor crônica. O

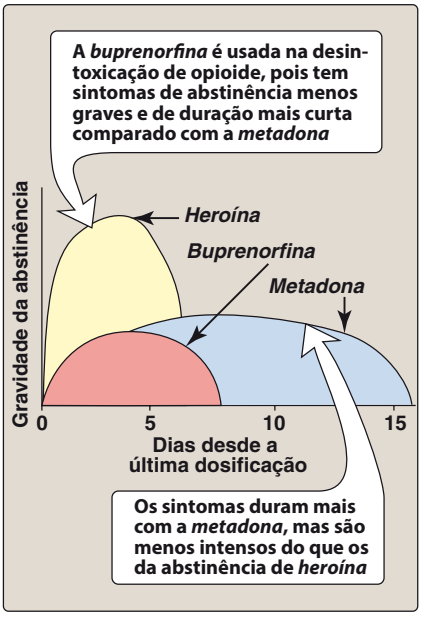



**Figura 14.11**

Gravidade dos sintomas de abstinência ao opioide após suspensão abrupta de dosagens equivalentes de *heroína*, *buprenorfina* e *metadona*.

booksmedicos.org

*butorfanol* está disponível como formulação nasal usado para cefaleias intensas, mas também foi associado com abuso. Nenhum deles está disponível para administração oral. Sua predisposição para causar efeitos psicotomiméticos (ações que mimetizam os sintomas de psicose) é menor do que a da *pentazocina*. A *nalbufina* não afeta o coração nem aumenta a pressão arterial, em contraste com *pentazocina* e *butorfanol*. A vantagem dos três fármacos é o fato de eles apresentarem um efeito teto na depressão respiratória.

## V. OUTROS ANALGÉSICOS

### A. Tapentadol

O *tapentadol*, um analgésico de ação central, é agonista μ opioide e inibidor da captação de norepinefrina. Tem sido usado para combater dor moderada e intensa, crônica e aguda. O *tapentadol* é biotransformado principalmente a metabólitos inativos por glicuronidação e não inibe nem induz o sistema isoenzima CYP450. Como o *tapentadol* não produz metabólitos ativos, não é necessário o reajuste de dosagem em insuficiências renais leves ou moderadas. O *tapentadol* deve ser evitado em pacientes que receberam IMAO nos últimos 14 dias. Está disponível em formulações de liberação imediata e estendida.

### B. Tramadol

O *tramadol* é um analgésico de ação central que se liga ao receptor opioide μ. O fármaco sofre extensa biotransformação via CYP2D6, resultando em um metabólito ativo com afinidade muito maior pelo receptor μ do que o composto original. Além disso, ele inibe fracamente a captação de norepinefrina e serotonina. É utilizado no manejo da dor moderada ou moderadamente intensa. Sua atividade depressora respiratória é menor do que a da *morfina*. A *naloxona* só reverte parcialmente a analgesia provocada pelo *tramadol* ou seu metabólito ativo. Foram relatadas reações anafilactoides. Dose excessiva ou interações com outras medicações, como ISCS, IMAO e antidepressivos tricíclicos, podem causar toxicidade no SNC, manifestada por excitação ou convulsões. Como outros fármacos que se ligam ao receptor opioide μ, o *tramadol* é associado com mau uso e abuso.

## VI. ANTAGONISTAS OPIOIDES

Os antagonistas opioides se ligam com alta afinidade aos receptores opioides, mas não ativam a resposta mediada pelo receptor. A administração de antagonistas opioides não produz efeitos significativos em indivíduos normais. No entanto, em pacientes dependentes de opioides, os antagonistas revertem rapidamente o efeito dos agonistas, como a *morfina* e outros agonistas μ totais, e precipitam os sintomas de abstinência de opioides. A Figura 14.12 resume alguns dos sinais e sintomas da abstinência dos opioides.

### A. Naloxona

A *naloxona* é utilizada para reverter o coma e a depressão respiratória causados pela dose excessiva de opioides. Ela rapidamente desloca todas as moléculas opioides ligadas ao receptor e, assim, é capaz de

booksmedicos.org

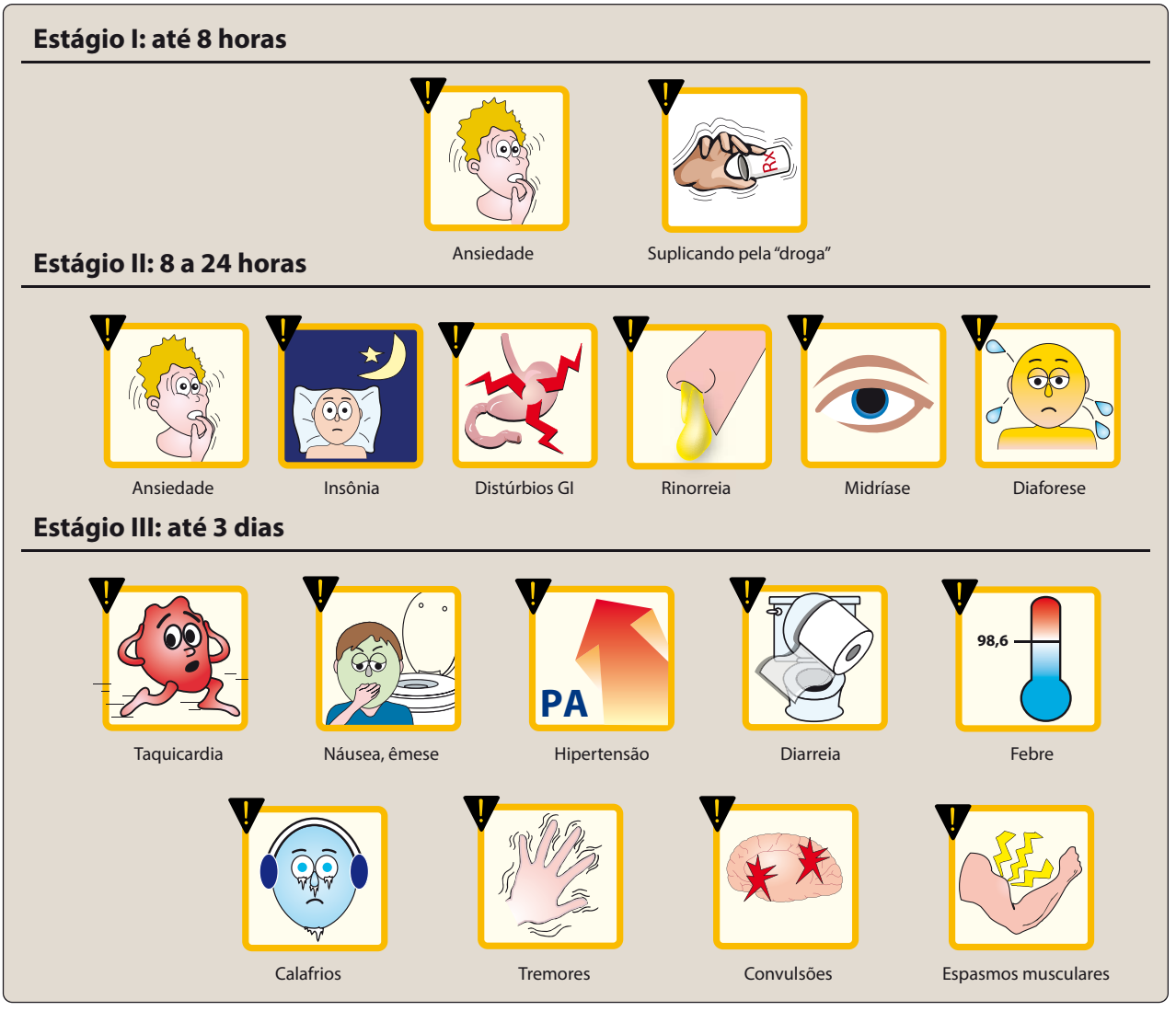



**Figura 14.12**

Síndrome da abstinência aos opioides.
GI, gastrintestinal.

reverter o efeito da dose excessiva de *morfina*. Dentro de 30 segundos após a injeção IV de *naloxona*, a depressão respiratória e o coma característicos da superdose de *morfina* são revertidos, reanimando o paciente e tornando-o alerta. A *naloxona* tem meia-vida de 30 a 81 minutos; por isso, o paciente que foi tratado e se recuperou pode recair na depressão respiratória. A *naloxona* é um antagonista competitivo nos receptores $\mu$, $\kappa$ e $\delta$, com afinidade 10 vezes maior pelos receptores $\mu$ do que pelos $\kappa$. Isso pode explicar a razão pela qual a *naloxona* reverte rapidamente a depressão respiratória com reversão mínima da analgesia resultante da estimulação dos receptores $\kappa$ pelo agonista na medula espinal. Há pouco ou nenhum efeito clínico com o uso de *naloxona* oral, mas na administração IV ocorre antagonismo opioide, e o paciente experimenta a abstinência. Isso explica o uso associado da *naloxona* com opioides orais para deter o abuso da droga por via IV.

booksmedicos.org

### B. Naltrexona

A *naltrexona* tem ações similares às da *naloxona*. Ela tem duração de ação mais longa do que a *naloxona*, e uma única dose oral de *naltrexona* bloqueia o efeito da *heroína* injetada por até 24 horas. A *naltrexona* associada à *clonidina* (e, algumas vezes, à *buprenorfina*) é usada na desintoxicação rápida de opioides. Ainda que também possa ser útil no tratamento do alcoolismo crônico por mecanismo desconhecido, os benzodiazepínicos e a *clonidina* são preferidas. A *naltrexona* é hepatotóxica.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

14.1 Uma mulher jovem é trazida ao pronto socorro. Ela está inconsciente, tem constrição da pupila e depressão respiratória. Com base em relatos, é quase certa a superdose com opioide. Qual dos opioides fenantrênicos a seguir apresenta resposta completa e imediata ao tratamento com *naloxona*?

A. *Meperidina.*
B. *Morfina.*
C. *Buprenorfina.*
D. *Fentanila.*

Resposta correta = B. A dose excessiva de *morfina* pode ser tratada de maneira eficaz com *naloxona*, e a *morfina* é um fenantreno. A *naloxona* antagoniza o opioide por deslocá-lo do receptor, mas há casos em que a *naloxona* não é eficaz. A *meperidina* é uma fenilpiperidina, não um fenantreno, e o metabólito ativo, normeperidina, não é revertido pela *naloxona*. Os efeitos da *buprenorfina* são parcialmente revertidos pela *naloxona*. A *naloxona* é eficaz contra sobredoses de *fentanila*, mas está é uma fenilpiperidina, e não um fenantreno.

14.2 Uma mulher de 76 anos com insuficiência renal chega à clínica com dor intensa secundária à fratura por compressão na coluna lombar. Ela relata que a dor não foi controlada com *tramadol*, e é decidido iniciar tratamento com um opioide. Qual dos seguintes é o melhor opioide para esta paciente?

A. *Meperidina.*
B. Adesivo transdérmico de *fentanila.*
C. *Hidrocodona.*
D. *Morfina.*

Resposta correta = C. A *hidrocodona* é a melhor escolha de opioide para este caso. É muito importante usar doses baixas e monitorar atentamente o controle apropriado da dor e qualquer efeito adverso. A *meperidina* não deve ser usada na dor crônica, nem ser usada em paciente com insuficiência renal. O adesivo cutâneo não é uma boa opção, pois neste momento a dor é considerada aguda, e a paciente é virgem em opioides. A *morfina* também não é boa escolha neste caso, porque seus metabólitos ativos podem acumular na insuficiência renal.

14.3 Qual das seguintes afirmações sobre a *fentanila* está correta?

A. A *fentanila* é 100 vezes mais potente que a *morfina*.
B. Os sintomas de sua abstinência podem ser aliviados pelo uso da *naloxona*.
C. O metabólito ativo da *fentanila* pode causar convulsões.
D. Ela é mais eficaz administrada por via oral.

Resposta correta = A. A *fentanila* é muito seletiva para o receptor μ e é opioide muito potente. A *naloxona* é um antagonista opioide e pode precipitar sintomas de abstinência em pacientes que fazem uso de opioide. A *meperidina* é um opioide cujo metabólito ativo, normeperidina, pode causar convulsões. A *fentanila* sofre biotransformação de primeira passagem hepática e não é eficaz por via oral. Devido à alta lipossolubilidade, a *fentanila* foi desenvolvida para várias vias de administração, como bucal, transmucosal e transdermal.

14.4 Um paciente de 56 anos que sofreu de dor crônica grave com radiculopatia secundária à estenose espinal durante anos se apresenta ao clínico para tratamento da dor. Durante anos este paciente não teve alívio da dor neuropática da radiculopatia com fármacos tradicionais, como tricíclicos ou anticonvulsivantes. Com base no mecanismo de ação, qual opioide pode ser benéfico para este paciente no combate à dor neuropática e nociceptiva?

A. *Meperidina.*
B. *Oximorfona.*
C. *Morfina.*
D. *Metadona.*

Resposta correta = D. A *metadona* tem um mecanismo de ação singular em comparação com as outras escolhas apresentadas. Ela é um agonista μ, mas também exibe antagonismo no receptor NMDA, o que parece auxiliar no tratamento da dor neuropática e pode ajudar na prevenção da tolerância a opioides. Todos os agonistas μ podem ajudar controlar a dor neuropática, mas em algumas situações são necessárias doses mais altas de opioide para ter eficácia. É muito melhor considerar adjuvantes como os tricíclicos ou certos anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática.

booksmedicos.org

14.5 Qual das seguintes afirmações com relação à *metadona* está correta?

A. A *metadona* é uma excelente escolha para analgesia na maioria dos pacientes, pois tem poucas interações entre fármacos.
B. A potência equianalgésica da *metadona* é similar à da *morfina*.
C. A duração da analgesia por *metadona* é muito mais curta do que a meia-vida de eliminação.
D. O metabólito ativo da *metadona* se acumula em pacientes com disfunção renal.

Resposta correta = C. A duração da analgesia é muito mais curta do que a meia-vida de eliminação, levando ao perigo de acúmulo e aumento do potencial de depressão respiratória e morte. A potência equianalgésica da *metadona* é extremamente variável, com base em muitos fatores, sendo altamente recomendável que apenas profissionais muito familiarizados com *metadona* devam prescrevê-la. As interações de fármacos associadas com *metadona* são numerosas, devido às múltiplas enzimas hepáticas que a biotransformam. A *metadona* não tem metabólitos ativos, o que a torna uma opção para pacientes com disfunção renal.

14.6 Qual dos seguintes opioides é o menos lipofílico?

A. *Fentanila.*
B. *Metadona.*
C. *Meperidina.*
D. *Morfina.*

Resposta correta = D. A *morfina* é a menos lipofílica dentre os opioides listados. *Fentanila*, *metadona* e *meperidina* são opioides muito lipofílicos.

14.7 Um homem de 64 anos está sendo preparado para uma prótese total de joelho. Ele toma vários medicamentos que são biotransformados pela CYP450 e está preocupado com as interações que poderão ocorrer com a medicação contra dor, que deverá usar depois da cirurgia. Entre os opioides a seguir, qual tem a menor probabilidade de interagir com suas medicações que são biotransformadas pelo sistema enzimático CYP450?

A. *Metadona.*
B. *Oximorfona.*
C. *Oxicodona.*
D. *Hidrocodona.*

Resposta correta = B. A *oximorfona* é biotransformada por glicuronidação, e não se observou nenhuma interação com fármacos associada com a família CYP de enzimas. Os demais opioides listados são biotransformados por uma ou mais isoenzimas CYP e aumentam o risco de interações farmacológicas.

14.8 Qual dos seguintes opioides é a melhor escolha para combater a dor associada com neuropatia periférica diabética?

A. *Morfina.*
B. *Tapentadol.*
C. *Codeína.*
D. *Buprenorfina.*

Resposta correta = B. O *tapentadol* tem mecanismo dual de ação (μ-agonista e inibidor da captação de norepinefrina) e demonstrou eficácia no tratamento da dor neuropática. *Morfina* e *buprenorfina* podem diminuir um pouco a dor associada com dor neuropática, mas não são as melhores escolhas. A *codeína* não deve ser usada no tratamento da dor crônica.

14.9 Um homem de 64 anos é hospitalizado após acidente de automóvel no qual fraturou um braço e uma perna. Foi prescrita *morfina* oral em preparação para sua alta hospitalar. Que outra medicação ele deve receber com a *morfina* na alta?

A. *Difenidramina.*
B. *Metilfenidato.*
C. *Docusato sódico* com *senna*.
D. *Docusato* sódico.

Resposta correta = C. Um regime laxante deve ser prescrito com o início do opioide. *Docusato* e *senna* incluem um laxante (amolecedor de fezes) e um estimulante recomendados contra constipação causada por opioides. O tratamento somente com *docusato* é ineficaz. A constipação é muito comum com todos os opioides, e não ocorre tolerância. A *difenidramina* pode ser usada contra a urticária que pode ocorrer com o início de um opioide, mas isso não foi relatado neste caso. O *metilfenidato* tem sido usado contra a sedação causada por opioide em certas situações, mas não é uma possibilidade neste caso.

14.10 Um homem de 57 anos foi tratado por 2 anos com *oxicodona* devido à dor crônica não maligna. Ele agora relata aumento da dor durante a tarde, enquanto está no trabalho. Qual dos seguintes opioides é de curta ação e a melhor escolha para este paciente com recaídas de dor?

A. *Metadona.*
B. *Pentazocina.*
C. *Hidrocodona.*
D. *Nalbufina.*

Resposta correta = C. A *hidrocodona* é um fármaco de curta ação comumente usado, disponível comercialmente em associação com *paracetamol* ou *ibuprofeno*. A *metadona* não deve ser usada rotineiramente para dor de recaídas, devido à sua farmacocinética singular, e deve ser reservada para clínicos que têm experiência com esse fármaco e entendem as variáveis associadas a ele. *Pentazocina* e *nalbufina* são analgésicos agonista-antagonista mistos que podem precipitar abstinência em pacientes que estão recebendo um agonista μ total, como a *oxicodona*.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 15

# Fármacos de abuso

Carol Motycka e Joseph Spillane

## I. RESUMO

Um menino inala fumaça de tinta para escapar momentaneamente de seu ambiente de pobreza; um novo membro de gangue fuma *crack* com seus amigos para se sentir integrado; uma menina curiosa ingere uma *Molly* (tipo de *ecstasy*) para saber como é; um abusador de medicamentos sujeitos à prescrição injeta *heroína* para substituir os analgésicos que são mais difíceis de obter; e um viúvo solitário bebe um outro gole de uísque para ajudar a lembrar o passado e esquecer o presente. Em cada um desses casos, as substâncias químicas estão sendo usadas para efeitos não terapêuticos no corpo ou na mente. O uso excessivo ou abuso de drogas ou etanol para intoxicar-se ou alterar a mente é considerado abuso de substância. A Figura 15.1 apresenta uma relação de substâncias comumente usadas.

As substâncias de abuso em todas as suas muitas formas têm exercido seus efeitos ao longo da história do mundo, e a atração por substâncias viciantes continua a impactar a população atualmente. Em 2012, aproximadamente 24 milhões de pessoas nos EUA ou cerca de 9% da população acima de 12 anos eram usuários correntes de algum tipo de substância ilícita (Fig. 15.2). As substâncias abusadas tornam-se progressivamente mais potentes, e suas vias de administração tornam-se cada vez mais eficazes no sentido de acelerar e aumentar a absorção, resultando em maiores riscos de dependência e toxicidade (Fig. 15.3). Alguns exemplos dos métodos, mecanismo e manifestações clínicas da toxicidade de substâncias comumente abusadas são apresentadas neste capítulo.

| ESTIMULANTES |
|---|
| *Anfetaminas* |
| *Catinonas sintéticas ("sais de banho")* |
| *Cocaína* |
| *Metilenodioximetanfetamina (MDMA)* |
| **ALUCINÓGENOS** |
| *Canabinoides sintéticos* |
| *Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)* |
| *Maconha (marijuana)* |
| **OUTROS** |
| *Etanol* |
| *Fármacos sujeitos à prescrição (particularmente opioides)* |

**Figura 15.1**

Resumo das substâncias de abuso mais comuns.

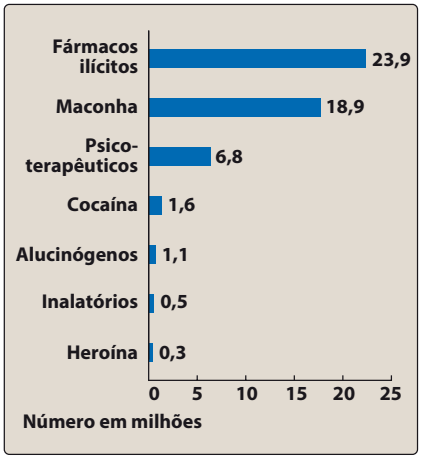



**Figura 15.2**

Uso de drogas ilícitas entre pessoas com mais de 12 anos de idade. As drogas ilícitas incluem *maconha/haxixe*, *cocaína* (incluindo *crack*), *heroína*, alucinógenos, inalantes ou psicoterapêuticos sujeitos à prescrição usados sem finalidade médica.

booksmedicos.org

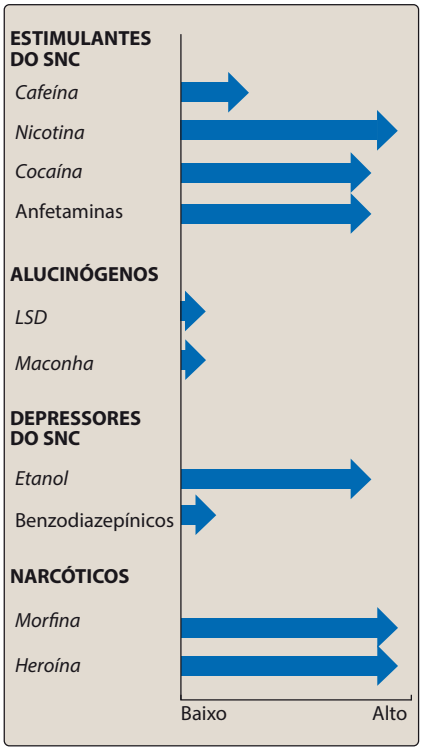



**Figura 15.3**
Potencial relativo para dependência física de substâncias comumente abusadas.

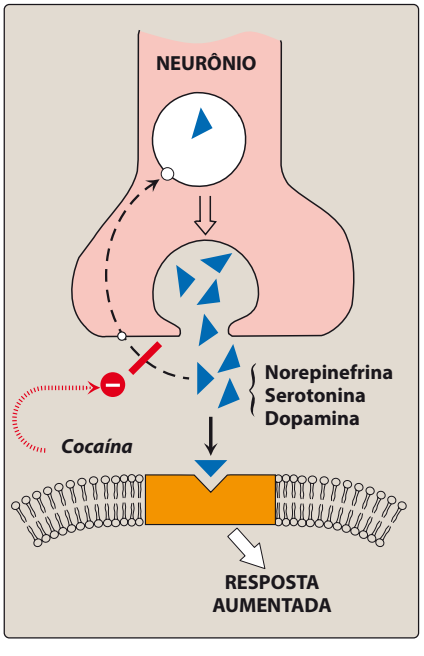



**Figura 15.4**
Mecanismo de ação da *cocaína*.

## II. SIMPATICOMIMÉTICOS

Os simpaticomiméticos são estimulantes que mimetizam o sistema nervoso simpático produzindo reações de luta ou fuga. Os simpaticomiméticos em geral produzem um aumento relativo da neurotransmissão adrenérgica nos seus locais de ação (Fig. 15.4), causando taquicardia, hipertensão, hipertermia e taquipneia. Esses agentes vêm de fontes naturais, como plantas, ou são sintetizados em laboratórios legítimos ou clandestinos. Além do seu efeito estimulante, vários deles têm a notável propriedade de causar prazer. Consequentemente, seu potencial viciante e seu valor monetário no mercado ilícito oferecem uma enorme possibilidade de lucro.

### A. Cocaína

A *cocaína* é derivada do arbusto *Erythroxylon coca*, que cresce ao pé da cordilheira dos Andes, na América do Sul. Ela causa estimulação do sistema nervoso central (SNC), inibindo a captação de norepinefrina no neurônio adrenérgico, aumentando assim a quantidade de catecolaminas disponíveis na sinapse. A grande capacidade que a *cocaína* tem de estimular o centro de prazer do cérebro humano parece resultar da inibição da captação de dopamina e serotonina. A *cocaína* tem biodisponibilidade mínima quando tomada por via oral. Em vez disso, o pó de *cloridrato de cocaína* é aspirado ou solubilizado e injetado. Como o pó de *cocaína* é destruído por aquecimento, ele não pode ser fumado. Contudo, o *crack cocaína*, uma forma alcaloide, pode ser fumado. Fumar é uma via de administração extremamente eficaz, já que os pulmões são ricamente perfundidos com sangue e transportam a droga em segundos para seu local de ação, o cérebro. Isso causa extrema euforia, ou *rush*, que é seguida rapidamente de intensa disforia, ou *crash*. É esse reforço positivo imediato, seguido rapidamente pelo reforço negativo, que torna a droga tão viciante, particularmente nesta forma. Como a maioria das drogas de abuso, o pó de *cocaína* e o *crack* das ruas são em geral adulterados para aumentar o volume, imitar a ação e assim aumentar o lucro.

As manifestações clínicas da toxicidade da *cocaína* não são apenas função da sua toxicidade inerente, mas também dos seus adulterantes. Um exemplo de adulterante comum encontrado em amostras de *cocaína* das ruas é o *levamisol*, um anti-helmíntico usado para desverminar bovinos e suínos. *O levamisol* tem a propriedade de causar agranulocitose, uma profunda diminuição dos neutrófilos que leva à fragilização do sistema imune e torna-o suscetível às infecções oportunistas, descritas entre os usuários de *cocaína.* Algumas das razões mais comuns para os usuários de *cocaína* recorrerem às emergências médicas incluem queixas psiquiátricas (depressão precipitada por disforia, agitação ou paranoia), convulsões, hipertermia e dores no peito. A hipertermia é causada por estimulação do SNC induzida por *cocaína,* que aumenta a produção de calor em associação com seus efeitos vasoconstritores, minimizando, assim, a capacidade de dissipar o calor. A dor no tórax relacionada à *cocaína* pode ter origem nos músculos do tórax ou ser de natureza cardíaca, pois ela causa vasoconstrição das artérias coronárias e acelera os processos ateroscleróticos. Comumente, a *cocaína* é consumida com etanol, o que cria um metabólito secundário denominado cocaetileno. Esse metabólito é cardiotóxico e contribui para os problemas cardíacos relacionados ao consumo de *cocaína.* A dor torácica também pode ser devida à lesão pulmonar causada pela inalação dessa substância quente e impura. As convulsões por *cocaína* são uma

booksmedicos.org

extensão natural da estimulação do SNC (Fig. 15.5). A toxicidade da *cocaína* é tratada acalmando-se e resfriando-se o paciente. Benzodiazepínicos, como o *lorazepam*, ajudam a acalmar o paciente agitado e também tratam ou previnem as convulsões. Além disso, o efeito calmante ajuda a resfriar o paciente e a lidar com a hipertermia. Esse é um efeito importante, pois a hipertermia é uma das principais causas de fatalidades pela *cocaína.* O restante da toxicidade da *cocaína* é tratado com anti-hipertensivos de curta ação, anticonvulsivantes e cuidados de apoio sintomático.

## B. Anfetaminas

As anfetaminas como a *metanfetamina* são simpaticomiméticos com efeitos clínicos muito similares aos da *cocaína*. Em vários casos, esses efeitos podem ser mais longos e estar associados com mais estimulação ou menos euforia em comparação com a *cocaína*. O tratamento da toxicidade da *anfetamina* é similar ao da toxicidade por *cocaína*. Os usos terapêuticos das anfetaminas são apresentados no Capítulo 16.

## C. Metilenodioximetanfetamina

*Metilenodioximetanfetamina* (*MDMA*), comumente conhecido como *ecstasy* ou *Molly*, é uma anfetamina alucinogênica com acentuado efeito liberador de serotonina (Fig. 15.6). Seu uso foi popularizado primeiro entre o público de festas *rave*, danceterias e concertos de rock. Devido a suas propriedades singulares de serotonina, ela é referida algumas vezes como empatógena, e a estimulação tátil é particularmente prazerosa aos usuários. Muitos usuários descrevem a sensação de bem-estar e interatividade social, e os agressores sexuais também aproveitam as vantagens disso. A rede de computadores está repleta de advertências para se beber muita água quando usar *ecstasy*, e, indubitavelmente, algumas das primeiras mortes associadas com *MDMA* envolveram desidratação e insuficiência renal. Os organizadores tiram vantagem disso com a venda de água engarrafada e, de fato, intoxicação hídrica e hiponatremia têm sido descritas recentemente entre os usuários de *ecstasy*. Como muitas anfetaminas, o *MDMA* pode causar bruxismo (ranger de dentes) e trismo (apertamento da mandíbula), que explicam os pirulitos popularizados entre os *ravers*. Entre as propriedades mais preocupantes de abuso de *MDMA* é a sua propensão para causar intensa hipertermia, estado mental alterado e distúrbio do movimento conhecido como síndrome de serotonina. O tratamento da intoxicação por *MDMA* deve levar em conta que, como todas as drogas de rua, é provável que estejam envolvidos adulterantes e coingestantes. Novamente, os benzodiazepínicos contribuem para acalmar e resfriar o paciente. A hipertermia que ameaça a vida é tratada com bloqueadores neuromusculares e intubação endotraqueal, para controlar o movimento excessivo e a geração de calor. *Ciproeptadina* é um antagonista da serotonina que é usado para tratar a síndrome serotonínica. Contudo, uma das suas limitações práticas é que está disponível apenas para uso oral.

## D. Catinonas sintéticas

*Catinona* é o componente psicoativo em um arbusto sempre verde chamado *Khat,* nativo da África Oriental e da Península Arábica. Catinonas sintéticas, também denominadas de *bath salts* (sais de banho), tornam-se cada vez mais populares. Esses produtos são empacotados e rotulados de tal forma que escapam de detecção, julgamento e execução.

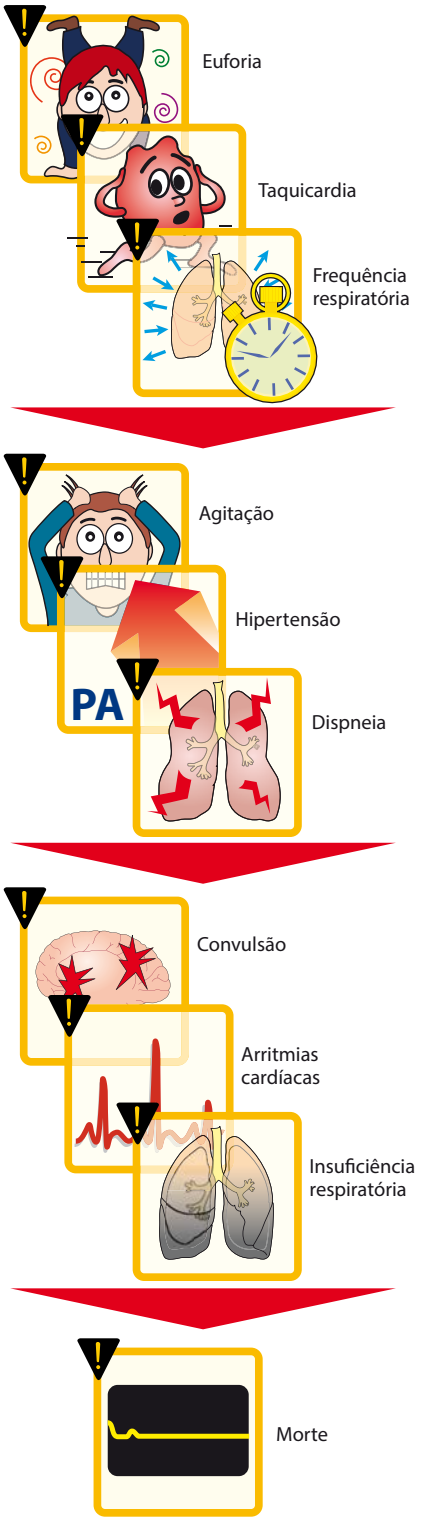



**Figura 15.5**
Principais efeitos do uso da *cocaína*.

booksmedicos.org

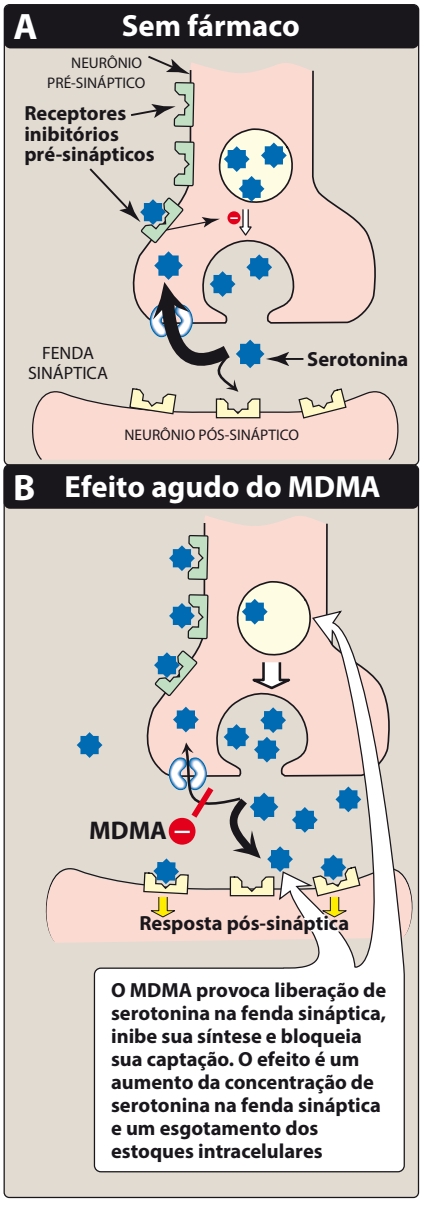



**Figura 15.6**

Mecanismo de ação proposto para a ação do metilenodioximetanfetamina.

Várias das embalagens dos "sais de banho" ou *pond water cleaner* (purificador de águas) estampam "não indicado para consumo humano". As catinonas sintéticas não são facilmente detectadas nos escrutínios toxicológicos de urina.

*Metcatinona*, *butilona*, *metileno-dioxipirovalerona* e *nafirona* são apenas alguns poucos exemplos de catinonas sintéticas. Esses fármacos aumentam a liberação e inibem a captação de catecolaminas (NE, EPI e DA) de modo similar à *cocaína* e às anfetaminas. Um início rápido de estimulação tipo anfetamina com efeitos psicotomiméticos de duração variável é comum com as catinonas sintéticas. Os "sais de banho" em geral são inalados ou ingeridos, mas também podem ser injetados. O tratamento é similar ao tratamento de emergência das anfetaminas e da *cocaína.*

## III. ALUCINÓGENOS

*Dietilamida do ácido lisérgico* (*LSD*), *maconha* e *canabinoides sintéticos* são substâncias que pertencem a esta categoria.

### A. Dietilamida do ácido lisérgico

O *LSD* possivelmente é a droga mais comumente considerada na classe dos alucinógenos. O *LSD* foi criado em 1938, a partir do fungo *Ergot*, pelo Dr. Albert Hoffman. Mais tarde foi popularizado pelo Dr. Timothy Leary, um psicólogo de Harvard, que estimulou seu uso entre os jovens. O *LSD* produz seus efeitos psicodélicos atuando como potente agonista parcial nos receptores 5-$HT_{2A}$. Junto com alucinações multicoloridas, a droga também é responsável por alterações de humor, distúrbios de sono e ansiedade. O uso repetido rapidamente produz tolerância por meio de dessensibilização (*down-regulation*) dos receptores de serotonina.

Embora os efeitos adversos físicos sejam, em geral, mínimos, o *LSD* pode causar taquicardia, aumento da pressão arterial e da temperatura, tontura, diminuição do apetite e sudoração. Talvez o efeito adverso mais inquietante seja a perda de juízo e de raciocínio associado com uso de *LSD*. Isso pode ser, às vezes, um efeito exagerado com pânico extremo, a que os indivíduos costumam chamar de *bad trip* ("viagem ruim"), podendo levar a consequências imprevisíveis, como o suicídio. Após uso prolongado, a retirada do *LSD* é considerada de natureza mais emocional do que física.

### B. Maconha

A maconha *(cannabis)* é uma planta que, acredita-se, é usada pelos humanos há mais de dez mil anos. Documentos chineses de séculos atrás descrevem o uso da *cannabis* para a produção de vestuário, alimento e como um meio de comunicar-se com espíritos. Atualmente, a maconha é a droga ilícita usada com maior frequência e a mais facilmente experimentada por novos usuários (Fig. 15.7). Tais números tendem a crescer à medida que a legalização é introduzida em vários estados norte-americanos. Certas plantas do gênero Cannabis podem ser usadas para confeccionar cordas e vestuário; contudo, a espécie *Cannabis sativa* é a mais usada por suas propriedades alucinogênicas. O principal alcaloide psicoativo presente na maconha é o $\Delta^9$-*tetraidrocanabinol* (*THC*). As técnicas de cultivo evoluíram nos últimos 50 anos, e a concentração de *THC* na planta aumentou cerca de 20 vezes durante esse período.

booksmedicos.org

Receptores específicos no cérebro, canabinoide ou $CB_1$, foram descobertos no final da década de 1980 e são reativos ao *THC*. Quando os receptores $CB_1$ são ativados pela maconha, os efeitos produzidos incluem relaxamento físico, hiperfagia (aumento do apetite), aumento da frequência cardíaca, redução da coordenação motora, conjuntivite e algum controle da dor (Fig. 15.8). Dependendo da situação social, o *THC* pode produzir euforia, seguida de sonolência e relaxamento. Embora a alucinação não seja tão intensa como aquelas obtidas com *LSD*, com frequência a maconha é usada por seus efeitos alucinogênicos. A maconha estimula a amídala, fazendo com que o usuário tenha uma sensação de novidade com qualquer coisa que encontre, por meio de reforço da atividade sensorial. Por essa mesma razão, os usuários "pesados" têm uma dessensibilização dos seus receptores $CB_1$, deixando-os com uma sensação de enfado quando não estão sob efeito da droga. Os efeitos da maconha no ácido γ-aminobutírico (GABA) no hipocampo diminuem a capacidade da memória de curta duração nos usuários. Esse efeito parece mais pronunciado nos adolescentes. Além de afetar adversamente a memória de curta duração e a atividade mental, o *THC* diminui a força muscular e impede atividade motora que exige perícia, como dirigir um automóvel. Os efeitos do *THC* aparecem logo depois que a droga é fumada, mas o efeito máximo demora cerca de 20 minutos para ocorrer. Cerca de 3 horas depois, o efeito praticamente desapareceu.

Efeitos do uso prolongado incluem bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, progressão acelerada da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), câncer de mama e agravamento de doença mental. A tolerância se desenvolve rapidamente nos usuários, e é observada abstinência. A maconha pode ser encontrada no organismo até 3 meses depois do último uso em usuários crônicos "pesados". Por essa razão, a abstinência ocorre bem tardiamente nesses usuários. A abstinência pode incluir depressão, dor e irritabilidade.

Embora os estudos para uso medicinal sejam incompletos, a maconha é usada como auxiliar no tratamento da náusea e da êmese induzida pela quimioterapia, contra a caquexia secundária ao câncer e à Aids, epilepsia, esclerose múltipla, glaucoma e ansiedade. A substância ativa, *THC*, está disponível como medicamento sujeito à prescrição, *dronabinol*. Esse medicamento é prescrito para tratar êmese e estimular o apetite.

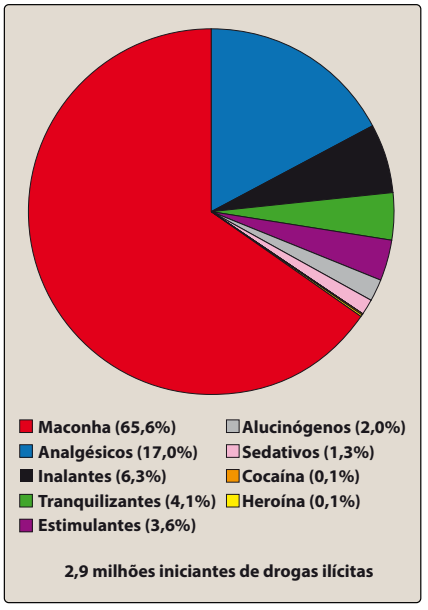



**Figura 15.7**
Iniciação do uso de drogas ilícitas entre jovens de 12 anos ou mais.

## C. Canabinoides sintéticos

Os canabinoides sintéticos são comercializados pela rede de computadores ou em 'head shops' (tabacarias, lojas especializadas em produtos para fumantes, também usadas para consumo de maconha ou substâncias relacionadas) e são conhecidos sob denominação de "Spice" ou "K2". Os compostos sintéticos contendo *THC* foram originalmente criados na Alemanha, em 2008, na esperança de que pudessem ser usados para propósitos médicos. Como a estrutura molecular dos canabinoides sintéticos é muito diferente dos canabinoides presentes na maconha, os testes dos usuários não foram positivos para o *THC* em comparação com a droga tradicional. Os efeitos dessas substâncias inventadas podem ser até 800 vezes maior do que os observados com a maconha. Os efeitos simpaticomiméticos também são observados nos usuários, incluindo taquicardia e hipertensão. Possivelmente, o maior perigo inclui alucinações extremas, que foram relatadas com o uso dessas substâncias.

booksmedicos.org

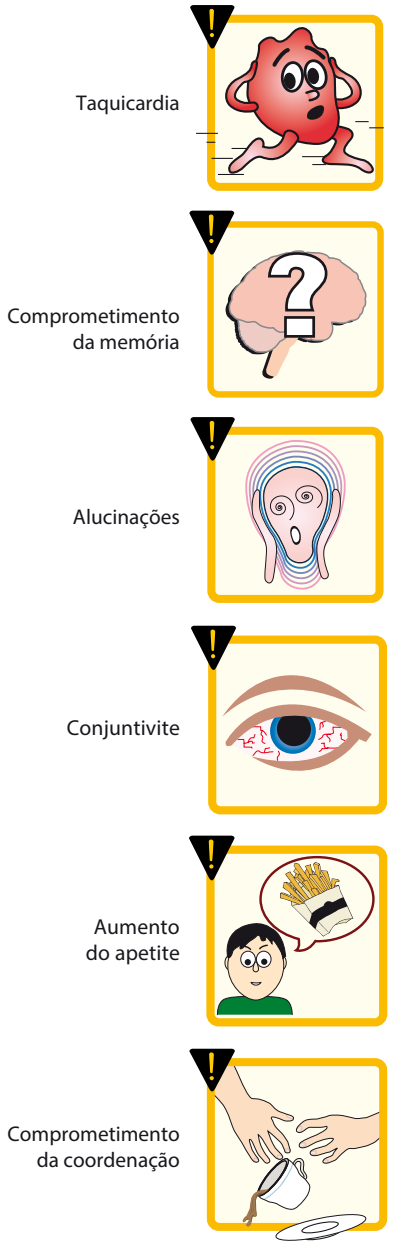



**Figura 15.8**
Efeitos do $\Delta^9$-tetraidrocanabinol.

## IV. ETANOL

O *etanol* (*EtOH*) é um hidrocarboneto hidroxilado claro que é produto da fermentação de frutas, grãos ou vegetais. Ele é a principal causa de acidentes fatais com automóveis, afogamentos e quedas e é fator relacionado com várias admissões em hospitais. O etanol é a substância de abuso mais usada na sociedade moderna. O alcoolismo diminui a expectativa de vida entre 10 a 15 anos e impacta uma em cada três famílias. Pensa-se que o etanol exerce os seus efeitos desejados e tóxicos por meio de vários mecanismos, incluindo aumento dos efeitos do neurotransmissor inibitório GABA, induzindo a liberação de opioides endógenos e alterando os níveis de serotonina e dopamina. O *etanol* é um depressor seletivo do SNC em baixas concentrações, resultando em diminuição da inibição e no característico comportamento de bêbado ou loquacidade. Em concentrações elevadas, ele é um depressor geral do SNC, o que pode resultar em coma e depressão respiratória.

Beber *etanol* é a via de administração mais comum, embora recentemente a inalação de *etanol* aerossolizado esteja ganhando popularidade. O *etanol* é absorvido no estômago e no duodeno, e o alimento retarda e diminui a absorção. Os picos de *etanol* em geral são alcançados entre 20 minutos e 1 hora após a ingestão. Há maior sensação subjetiva de intoxicação enquanto os níveis estão aumentando (absorção), em comparação com o momento em que os níveis estão diminuindo. O *etanol* é biotransformado no fígado pela álcool desidrogenase em acetaldeído e então pela aldeído desidrogenase em acetato (Fig. 15.9). Ele é biotransformado por eliminação de ordem zero em aproximadamente 15-40 mg/dL/h. Como existe uma relação constante sangue:ar de 2.100:1, a amostra do ar expirado pode ser usada para determinar o nível alcoólico do sangue. O manejo médico da intoxicação aguda com *etanol* inclui o cuidado de apoio sintomático e a administração de *tiamina* e ácido fólico para prevenir a encefalopatia de Wernicke e a anemia macrocítica. Concentrações extremamente elevadas podem ser dialisadas, embora isso raramente seja necessário e possa precipitar abstinência no alcoólatra.

O abuso crônico de *etanol* pode causar profundas lesões hepáticas, cardiovasculares, pulmonares, hematológicas, endócrinas, metabólicas e do SNC (Fig. 15.10). A interrupção súbita na ingestão de *etanol* no bebedor "pesado" pode precipitar a abstinência manifestada por taquicardia, sudorese, tremores, ansiedade, agitação, alucinações e convulsões. Abstinência alcoólica é uma situação com risco de vida, que deve ser gerida medicamente com cuidados sintomático e de suporte, benzodiazepínicos e um tratamento prolongado contra o vício. Os fármacos descritos a seguir são usados no tratamento da dependência alcoólica:

### A. Dissulfiram

O *dissulfiram* bloqueia a oxidação do acetaldeído a ácido acético, inibindo a aldeído desidrogenase (Fig. 15.11). Isso resulta no acúmulo do acetaldeído no sangue, causando rubor, taquicardia, hiperventilação e náusea. O *dissulfiram* pode ser útil em pacientes seriamente decididos a parar com a ingestão de bebidas alcoólicas. Cria-se uma resposta condicionada, de forma que o paciente se abstém de etanol para evitar os efeitos desagradáveis do acúmulo de acetaldeído induzido pelo *dissulfiram*.

### B. Naltrexona

A *naltrexona* é um antagonista opioide de longa ação usado juntamente com psicoterapia de apoio. A *naltrexona* é mais bem tolerada do que o *dissulfiram* e não produz as reações adversas que este fármaco produz.

booksmedicos.org

### C. Acamprosato

O *acamprosato* é um fármaco usado nos programas de tratamento da dependência ao etanol com um mecanismo de ação mal compreendido. Este fármaco deve ser usado junto com psicoterapia de apoio.

## V. ABUSO DE FÁRMACOS SUJEITOS À PRESCRIÇÃO

Este capítulo discutiu algumas das substâncias ilícitas que são abusadas pelos indivíduos. Também é importante mencionar que todo o mundo, incluindo os EUA e partes da Europa, sofrem atualmente uma epidemia de abuso de medicamentos sujeitos à prescrição.* Entre os medicamentos prescritos que são abusados em geral estão incluídos opioides, benzodiazepínicos e barbitúricos, sendo que os opioides superam os demais por uma grande margem. Nos EUA, entre 1997 e 2007, houve um aumento de 600% na prescrição de opioides e, em 2010, foi comercializado analgésico opioide sujeito à prescrição suficiente para medicar cada estadunidense adulto de 5 mg de *hidrocodona* a cada 4 horas durante 1 mês. Com o aumento da prescrição, houve aumento proporcional nas consequências. Visitas

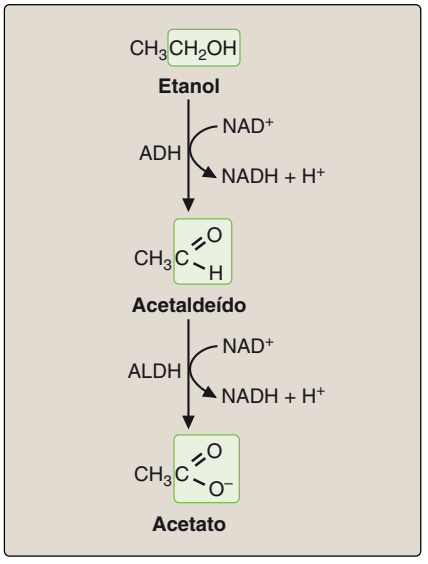



**Figura 15.9**

A via da biotransformação do *etanol*.
ADH, álcool desidrogenase;
ALDH, acetaldeído desidrogenase.

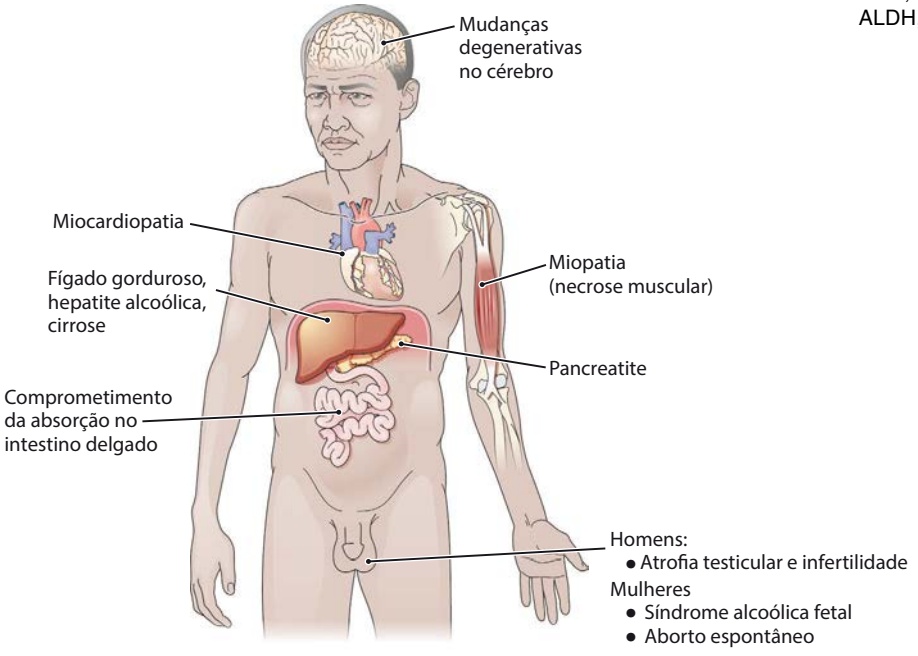



**Figura 15.10**

Os efeitos do abuso crônico de etanol.

*N. de R.T. A propósito da situação no Brasil, é útil ler os textos Abuso de medicamentos, disponível em http://drauziovarella.com.br/envelhecimento/abuso-de-medicamentos/ (capturadoe m 07/03/2016) e O uso abusivo de remédios controlados, disponível em http://www.lersaude.com.br/o-uso-abusivo-de-remedios-controlados/ (capturado em 07/03/2016). Sobre a situação mundial, a United Nations office on Drug and Crime publica o Relatório Mundial sobre Drogas, disponível em http://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/relatorio-mundial-sobre-drogas.html (capturado em 07/03/2016).

booksmedicos.org

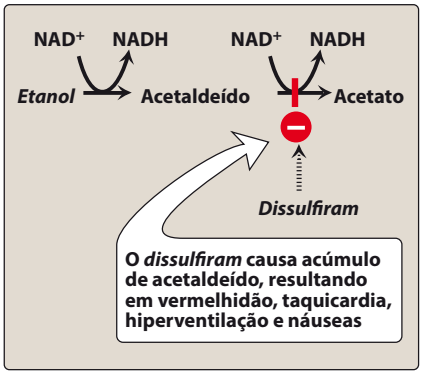



**Figura 15.11**
O efeito do *dissulfiram* na biotransformação do *etanol*.

às emergências médicas relacionadas ao mau uso de medicamentos superam aquelas relacionadas com o uso ilícito, e a prescrição de analgésicos também passou a ser responsável por mais mortes do que aquelas causadas por *heroína* e *cocaína* juntas. O aumento na ênfase de combater a dor como o "quinto sinal vital", junto com a crença exagerada na capacidade benéfica desses medicamentos e a minimização de sua toxicidade inerente, tanto entre os leigos como entre os profissionais de saúde, está entre as muitas possíveis explicações para essa atual epidemia. Os medicamentos para o tratamento da toxicidade e da dependência de opioides são abordados no Capítulo 14.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

15.1 Foi dito a um paciente de 22 anos com Aids que ele seria beneficiado se passasse a usar maconha. Qual dos seguintes efeitos adversos associado ao uso de maconha pode ser o motivo pelo qual este paciente deve evitar o seu uso?

A. Hiperfagia.
B. Hipertermia.
C. Hepatite.
D. Progressão do vírus da imunodeficiência humana (HIV).
E. Hiponatremia.

Resposta correta = D. Embora a hiperfagia seja um efeito colateral observado com o uso de maconha, isso pode ser benéfico para alguns pacientes com HIV. Hipertermia, hepatite e hiponatremia não estão associados ao uso de maconha. A progressão do HIV está relacionada ao uso de maconha e é uma consideração séria para qualquer um que tenha esta doença.

15.2 Uma jovem de 21 anos está curiosa sobre os efeitos do *LSD*. Ela pergunta que tipos de risco podem estar associados com o uso de *LSD* pela primeira vez. Qual é a resposta correta para sua questão?

A. Alucinações exageradas.
B. Miocardiopatia.
C. Hiperfagia.
D. Bronquite.

Resposta correta = A. Alucinações exageradas, algumas vezes denominadas de *bad trips* ("viagem ruim"), podem ocorrer mesmo no primeiro uso. Essas alucinações podem levar a pânico extremo, que tem causado reações muito distintas das características típicas em alguns indivíduos.

15.3 Um homem de 58 anos é trazido ao pronto-socorro após um acidente de automóvel. A alcoolemia na admissão é de 280 mg/dL. No passado, ele foi tratado contra convulsões atribuídas ao abuso de etanol, e ele confirma que bebeu pesadamente durante o último mês, desde que perdeu seu emprego. Que tratamento deve ser administrado a este paciente se ele apresentar abstinência enquanto estiver hospitalizado?

A. Nenhum.
B. *Lorazepam.*
C. *Acamprosato.*
D. *Naltrexona.*
E. *Dissulfiram.*

Resposta correta = B. Caso este paciente apresente abstinência alcoólica, ele poderá apresentar convulsões associadas, considerando seu passado. Os benzodiazepínicos são usados para tratar convulsões associadas à abstinência alcoólica. *Acamprosato*, *naltrexona* e *dissulfiram* podem ser considerados mais tarde para tratar a dependência, mas não serão úteis na condição de abstinência aguda.

booksmedicos.org

15.4 Um homem de 35 anos viciado em *cocaína* está agitado, taquicárdico, hipertenso e hipertérmico. Em relação ao tratamento, qual é a opção correta nesta situação?

A. O paciente deve sofrer lavagem gástrica, isto é, deve ter estômago lavado imediatamente.
B. A toxicidade da *cocaína* comumente envolve depressão do SNC, que pode ser revertida por *atropina*.
C. Benzodiazepínicos são uma boa escolha, pois devem acalmar o paciente, diminuir a frequência cardíaca e diminuir a temperatura corporal.
D. O *fenobarbital* é a primeira escolha como anticonvulsivante.

Resposta correta = C. Benzodiazepínicos como o *lorazepam* têm propriedades ansiolíticas e podem acalmar o paciente intoxicado com *cocaína* e, assim, diminuir a frequência cardíaca e a pressão ocular. À medida que fica menos agitado, o paciente diminui os movimentos, e sua temperatura se reduz. Além disso, o uso de benzodiazepínico diminui a possibilidade de o paciente apresentar convulsões e é a primeira escolha contra as convulsões induzidas por *cocaína*.

15.5 Um homem de 22 anos com história de abuso de drogas chega ao atendimento de emergência hipertenso, hipertérmico e taquicárdico com estado mental alterado e hiper-reflexia. Seu amigo informa que ele inalou "sais de banho". Qual das seguintes afirmativas é correta com relação a este paciente?

A. A apresentação clínica deste paciente é consistente com toxicidade opioide, e ele deve receber um antagonista opioide, como a *naloxona*, imediatamente.
B. Os "sais de banho" são rotulados como "não indicados para consumo humano" e vendidos com um entendimento não declarado de que contêm catinonas sintéticas, que são compostos tipo anfetamina.
C. O tratamento com um agonista da serotonina pode ser benéfico.
D. Junto com medidas de resfriamento, anti-hipertensivos, bloqueadores $\beta$ e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) são opções razoáveis para o tratamento.

Resposta correta = B: Os "sais de banho" com frequência contêm catinonas sintéticas e são rotulados, comercializados e vendidos como algo "não indicado para consumo humano", para evitar a aplicação da lei e a penalização. Além disso, eles geralmente não são detectados nos testes toxicológicos de urina. Esses produtos podem causar uma toxidrome simpaticomimética tipo *anfetamina*, bem como uma síndrome de serotonina, que são tratadas com cuidados sintomáticos de apoio e possivelmente com antagonista da serotonina (não um agonista da serotonina), como a *ciproeptadina*. A associação de *anfetamina* ou substância tipo *anfetamina* com um IMAO pode desencadear a síndrome serotonínica e deve ser evitada em pacientes hiperdinâmicos como este.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Estimulantes do sistema nervoso central

16

Jose A. Rey

## I. RESUMO

Estimulantes psicomotores e alucinógenos são dois grupos de fármacos que atuam primariamente como estimulantes do sistema nervoso central (SNC). Os estimulantes psicomotores causam excitação e euforia, diminuem a sensação de fadiga e aumentam a atividade motora. Os alucinógenos produzem alterações profundas nos padrões de pensamento e no humor, com pouco efeito no tronco cerebral e na medula espinal. Como grupo, os estimulantes do SNC têm distintos usos clínicos e são importantes como fármacos de abuso, assim como o são os depressores do SNC (Cap. 9) e os opioides (Cap. 14). A Figura 16.1 resume os estimulantes do SNC.

**ESTIMULANTES PSICOMOTORES**

*Anfetamina*
*Armodafinila*
*Atomoxetina*
*Cafeína*
*Cocaína*
*Dexmetilfenidato*
*Dextroanfetamina*
*Lisdexanfetamina*
*Metanfetamina*
*Metilfenidato*
*Modafinila*
*Nicotina*
*Teofilina*
*Vareniclina*

**Figura 16.1**
Resumo dos estimulantes do SNC.

## II. ESTIMULANTES PSICOMOTORES

### A. Metilxantinas

As metilxantinas incluem *teofilina*, encontrada no chá; *teobromina*, encontrada no cacau; e *cafeína*. A *cafeína* é o estimulante mais amplamente consumido no mundo e é encontrada em maiores concentrações em certos produtos de café (p. ex., expresso), mas também está presente em chás, refrigerantes, energéticos, chocolates e cacau.

1. **Mecanismo de ação:** Vários mecanismos foram propostos para as ações das metilxantinas, incluindo translocação de cálcio extracelular, aumento de monofosfato cíclico de adenosina e de guanosina (causado por inibição da fosfodiesterase) e bloqueio dos receptores de adenosina. O último explica melhor as ações obtidas pelo consumo frequente de bebidas contendo *cafeína*.

2. **Ações:**

   a. **SNC:** A *cafeína* presente em 1-2 xícaras (240 mL) de café (100-200 mg) causa diminuição da fadiga e aumenta o alerta mental como resultado da estimulação do córtex e de outras áreas do cérebro. O consumo de 1,5 g de *cafeína* produz ansiedade e tremores. A medula espinal é estimulada somente por doses muito elevadas (2-5 g) de *cafeína*. Pode-se desenvolver tolerância

booksmedicos.org

rapidamente às propriedades estimulantes da *cafeína*; a abstinência consiste em sensação de fadiga e sedação.

b. **Sistema cardiovascular:** Doses altas de *cafeína* têm efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. (Nota: o aumento da contratilidade pode ser prejudicial a pacientes com angina pectoris. Em outros pacientes, o aumento da frequência pode causar contrações ventriculares prematuras.)

c. **Ação diurética:** A *cafeína* tem ação diurética leve que aumenta o débito urinário de sódio, cloreto e potássio.

d. **Mucosa gástrica:** Como todas as metilxantinas estimulam a secreção de ácido gástrico, os indivíduos com úlcera péptica devem evitar alimentos e bebidas contendo metilxantinas.

3. **Usos terapêuticos:** A *cafeína* e seus derivados relaxam o músculo liso dos bronquíolos. (Nota: a *teofilina*, que antigamente era a base do tratamento da asma, foi amplamente substituída por outros fármacos, como os $\beta_2$-agonistas e os corticosteroides [ver Cap. 29].) A *cafeína* também é usada em combinação com o *paracetamol* e o ácido acetilsalicílico contra cefaleias, seja em produtos de venda livre ou sujeitos à prescrição.

4. **Farmacocinética:** As metilxantinas são bem absorvidas por via oral. A *cafeína* se distribui por todo o organismo, incluindo o cérebro. Esses fármacos atravessam a placenta e são secretadao no leite materno. Todas as metilxantinas são biotransformadas no fígado, em geral pela via CYP1A2, e os metabólitos são excretados na urina.

5. **Efeitos adversos:** Doses moderadas de *cafeína* causam insônia, ansiedade e agitação. Doses altas são necessárias para causar toxicidade, que se manifesta por êmese e convulsões. A dose letal é de 10 g de *cafeína* (cerca de 100 xícaras de café), que induz arritmias cardíacas. Assim, a morte por *cafeína* é altamente improvável. Letargia, irritabilidade e cefaleia ocorrem em usuários que consomem rotineiramente mais de 600 mg de *cafeína* por dia (em torno de 6 xícaras de café por dia) e, então, param subitamente.

## B. Nicotina

A *nicotina* é o componente ativo do tabaco. Embora esse fármaco não seja usado terapeuticamente (exceto no tratamento para parar de fumar), permanece sendo importante, pois ele segue a *cafeína* como estimulante do SNC mais usado e perde apenas para o álcool como o fármaco mais abusado. Em combinação com o alcatrão e o monóxido encontrados no fumo do cigarro, a *nicotina* representa um grave fator de risco para doenças pulmonares e cardiovasculares, vários cânceres e outras patologias. A dependência não é facilmente controlada.

1. **Mecanismo de ação:** Em doses baixas, a *nicotina* causa estimulação ganglionar por despolarização. Em doses altas, ela causa bloqueio ganglionar. Existem receptores de *nicotina* em numerosos locais no SNC, os quais participam dos efeitos estimulantes.

2. **Ações:**

a. **SNC:** A *nicotina* é muito solúvel em lipídeos e facilmente atravessa a barreira hematencefálica. O consumo de cigarros ou a

booksmedicos.org

administração de doses baixas de *nicotina* produzem algum grau de euforia e estimulação, bem como relaxamento. A *nicotina* melhora a atenção, o aprendizado, a resolução de problemas e o tempo de reação. Doses elevadas de *nicotina* resultam em paralisia respiratória central e grave hipotensão causada por paralisia bulbar (Fig. 16.2). A *nicotina* também é um supressor de apetite.

**b. Efeitos periféricos:** Os efeitos periféricos da *nicotina* são complexos. A estimulação dos gânglios simpáticos, bem como da suprarrenal, aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca. Assim, o fumo é particularmente prejudicial para os hipertensos. Vários pacientes com doença vascular periférica experimentam agravamento dos sintomas com o fumo. Além disso, a vasoconstrição induzida por *nicotina* pode diminuir o fluxo sanguíneo nas coronárias e afetar adversamente o paciente com angina. A estimulação dos gânglios parassimpáticos também aumenta a atividade motora do intestino. Em doses elevadas, a pressão arterial cai, e a atividade cessa na musculatura do trato gastrintestinal (TGI) e da bexiga como resultado do bloqueio dos gânglios parassimpáticos pela *nicotina*.

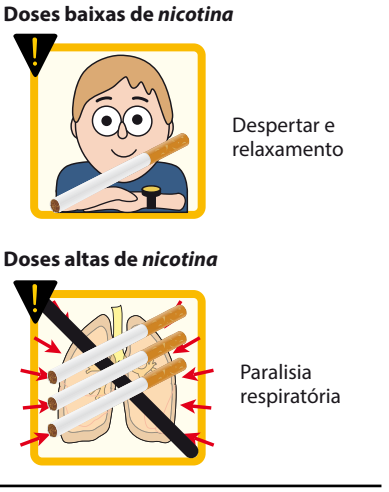



**Figura 16.2**
Ações da *nicotina* no SNC.

3. **Farmacocinética:** Como a *nicotina* é muito lipossolúvel, a absorção ocorre facilmente pela mucosa oral, pulmonar, gastrintestinal (GI) e pela pele. A *nicotina* atravessa a placenta e é secretada no leite materno. Ao fumar, o fumante médio absorve 1-2 mg de *nicotina* por cigarro. A dose letal aguda é de 60 mg. Mais de 90% da *nicotina* inalada na fumaça é absorvida. A depuração da *nicotina* envolve a biotransformação no pulmão e no fígado e a excreção urinária. A tolerância aos efeitos tóxicos se desenvolve rapidamente, em geral dentro de dias.

4. **Efeitos adversos:** Os efeitos da *nicotina* no SNC incluem irritabilidade e tremores. A *nicotina* também pode causar cólicas intestinais, diarreia e aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Além disso, o fumo aumenta a velocidade de biotransformação de inúmeros fármacos.

5. **Síndrome de abstinência:** Como outros fármacos estimulantes, a *nicotina* é uma substância viciante; a dependência física se desenvolve rapidamente e pode ser grave (Fig. 16.3). A abstinência é caracterizada por irritabilidade, ansiedade, intranquilidade, dificuldade de concentração, cefaleia e insônia. O apetite é afetado, e ocorre dor GI com frequência. (Nota: os programas para parar de fumar que associam tratamento farmacológico e comportamental têm maior sucesso.) Os adesivos transdérmicos e as gomas de mascar contendo *nicotina* diminuem os sintomas de abstinência e auxiliam os fumantes a parar de fumar. Por exemplo, a concentração de *nicotina* no sangue obtida com goma de mascar de *nicotina* é cerca da metade do pico observado com o cigarro (Fig. 16.4). Outras formas de reposição de *nicotina* usadas para parar de fumar incluem inalação, nebulização nasal e pastilhas. A *bupropiona*, um antidepressivo (Cap. 10), pode reduzir a compulsão por fumar.




**Figura 16.3**
A *nicotina* tem potencial de viciar.

## C. Vareniclina

A *vareniclina* é um agonista parcial nos receptores da acetilcolina (ACh) nicotínicos neuronais no SNC. Como a *vareniclina* é somente um agonista parcial nesses receptores, ela produz menos efeitos eufóricos do

booksmedicos.org

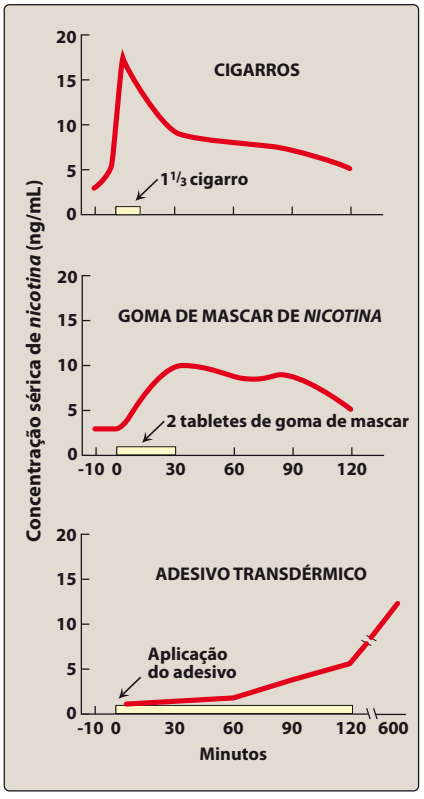



**Figura 16.4**

Concentração sérica de *nicotina* em indivíduos que fumam cigarros, mascam goma ou utilizam adesivo transdérmico de *nicotina*.




**Figura 16.5**

A *cocaína* e a *anfetamina* têm potencial de abuso.

que a *nicotina* (a *nicotina* é um agonista total nesses receptores). Assim, ela é útil como auxiliar nos esforços para parar de fumar em pacientes com sintomas de abstinência de *nicotina.* Além disso, a *vareniclina* tende a atenuar o efeito recompensador da *nicotina* se o paciente tem recaída e volta a fumar. Os pacientes que tomam *vareniclina* devem ser monitorados devido a tendências suicidas, pesadelos e alterações de humor.

## D. Cocaína

A *cocaína* é um fármaco amplamente disponível e altamente viciante. Devido ao seu potencial de abuso, a *cocaína* é classificada como um fármaco da relação II pela Drug Enforcement Agency (DEA) dos EUA.* O mecanismo primário subjacente aos efeitos da *cocaína* é o bloqueio da captação de monoaminas (NE, 5-HT e DA) nos terminais pré-sinápticos. Isso potencia e prolonga as ações dessas monoaminas no SNC e na periferia. Em particular, o prolongamento dos efeitos da DA no sistema cerebral de prazer (sistema límbico) produz a intensa euforia que a *cocaína* causa inicialmente. O consumo crônico de *cocaína* esgota a DA. Essa depleção desencadeia o círculo vicioso pela compulsão por *cocaína*, o que temporariamente alivia a depressão intensa (Fig. 16.5). A descrição completa da *cocaína* e seus efeitos é apresentada no Capítulo 15.

## E. Anfetamina

A *anfetamina* é uma amina simpática que apresenta efeitos neurológicos e clínicos similares aos da *cocaína*. A *dextroanfetamina* é o principal membro dessa classe de compostos. A *metanfetamina* (também conhecida como *speed* nos EUA) é um derivado da *anfetamina* disponível para uso sob prescrição. Ela pode ser fumada e é preferida por vários adictos. A *3,4-metilenodioximetanfetamina* (também denominada *MDMA* ou *ecstasy*) é um derivado sintético da *metanfetamina* com propriedades alucinogênicas e estimulantes (ver Cap. 15).

1. **Mecanismo de ação:** Como com a *cocaína,* o efeito da *anfetamina* no SNC e no sistema nervoso periférico é indireto. Isto é, ambos dependem da elevação dos níveis de catecolaminas nos espaços sinápticos. A *anfetamina*, contudo, obtém seu efeito liberando estoques intracelulares de catecolaminas (Fig. 16.6). Como a *anfetamina* também é inibidor da monoaminoxidase (IMAO) e um fraco inibidor de captação, níveis elevados de catecolaminas são facilmente liberados para as fendas sinápticas. Apesar da diferença no mecanismo de ação, os efeitos comportamentais da *anfetamina* e de seus derivados são similares aos da *cocaína*.

2. **Ações:**

   a. **SNC:** Os principais efeitos comportamentais da *anfetamina* resultam da combinação da sua propriedade liberadora e potenciadora de DA e de NE. A *anfetamina* estimula todo o eixo cerebrospinal, o córtex, o tronco cerebral e o bulbo. Isso aumenta o estado de alerta, diminui a fadiga e o apetite e causa insônia. Os efeitos estimulantes do SNC da *anfetamina* e seus derivados levaram ao seu uso no tratamento de crianças hiperativas,

*N. de R.T. Na Portaria SVS/MS nº 344/98, de 12 de maio de 1998, que estabelece normas sobre fármacos, a cocaína integra a Lista F, a qual relaciona as substâncias de uso proscrito no Brasil.

booksmedicos.org

na narcolepsia e no controle do apetite. Em doses elevadas, podem ocorrer psicoses e convulsões.

b. **Sistema nervoso simpático:** Além da sua ação acentuada no SNC, a *anfetamina* atua no sistema adrenérgico, estimulando indiretamente os receptores com a liberação de norepinefrina.

3. **Usos terapêuticos:** Os fatores que limitam a utilidade terapêutica da *anfetamina* incluem a dependência psico e fisiológica similar à da *cocaína* e, com o uso crônico, o desenvolvimento de tolerância aos efeitos eufóricos e anorexígenos.

a. **Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH):** Algumas crianças jovens são hipercinésicas e não têm capacidade de se concentrar em uma atividade por mais de poucos minutos. A *dextroanfetamina*, a *metanfetamina*, os sais mistos de *anfetamina* e o *metilfenidato* podem melhorar a falta de atenção e aliviar vários dos problemas comportamentais associados a essa síndrome, diminuindo também a hipercinesia. A *lisdexanfetamina* é um pró-fármaco que é convertido no fármaco ativo *dextroanfetamina* depois da absorção no TGI. A *atomoxetina* é um fármaco não estimulante aprovado para o TDAH em crianças e adultos. (Nota: a *atomoxetina* não deve ser tomada por indivíduos sob tratamento com IMAO ou por pacientes com glaucoma de ângulo fechado.) Diferente do *metilfenidato*, que bloqueia a captação da DA mais do que da NE, a *atomoxetina* é mais seletiva para a inibição da captação da NE. Por isso, ela não é considerada como formadora de hábito e não é um fármaco controlado.

b. **Narcolepsia:** A narcolepsia é um distúrbio do sono relativamente raro caracterizado por incontroláveis surtos de sono durante o dia. Algumas vezes, é acompanhado de catalepsia, perda do controle muscular, ou mesmo paralisia provocadas por emoções fortes, como risadas. A sonolência pode ser tratada com fármacos como os *sais mistos de anfetamina* ou *metilfenidato. Modafinila* e seu derivado R-enantiômero, *armodafinila*, são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da narcolepsia. *Modafinila* promove vigília, mas produz menos efeitos eufóricos e psicoativos e menos alterações no humor, na percepção, no pensamento e sensações típicas de outros estimulantes do SNC. O mecanismo de ação permanece desconhecido, mas pode envolver os sistemas adrenérgico e dopaminérgico. A *modafinila* é eficaz por via oral. Ela distribui-se por todo o organismo e sofre extensa biotransformação hepática. Os metabólitos são excretados na urina. Cefaleia, náusea e rinite são os efeitos adversos primários. *Modafinila* e *armodafinila* podem ter algum potencial de abuso e dependência física, e ambos são classificados como fármacos controlados.

c. **Supressão do apetite:** *Fentermina* e *dietilpropiona* são aminas simpaticomiméticas relacionadas estruturalmente com *anfetamina*. Esses fármacos são usados pelo seu efeito supressor do apetite no tratamento da obesidade (ver Cap. 28).

4. **Farmacocinética:** A *anfetamina* é completamente absorvida no TGI, biotransformada no fígado e excretada na urina. (Nota: a administração de alcalinizantes urinários como o *bicarbonato de*

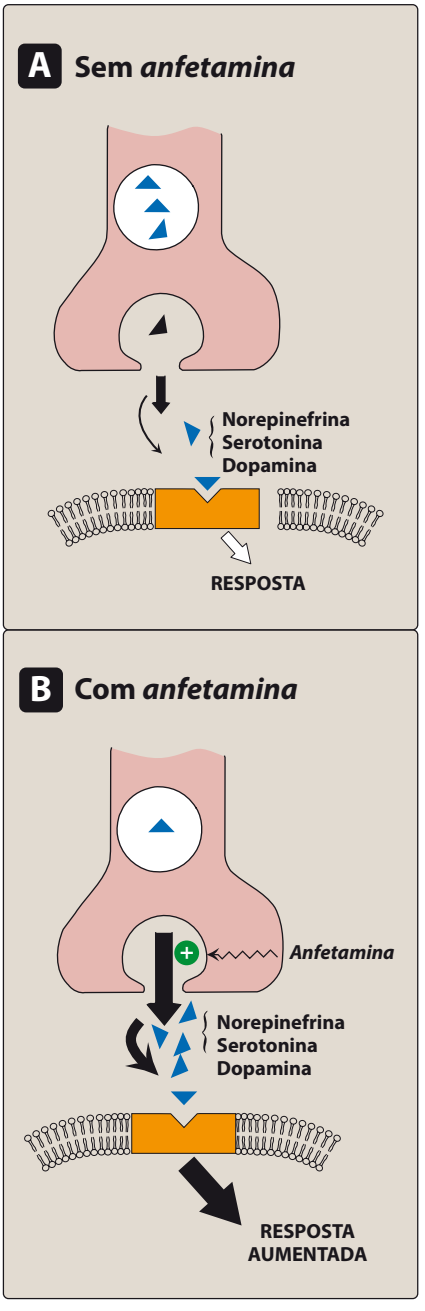



**Figura 16.6**
Mecanismo de ação da *anfetamina*.

booksmedicos.org

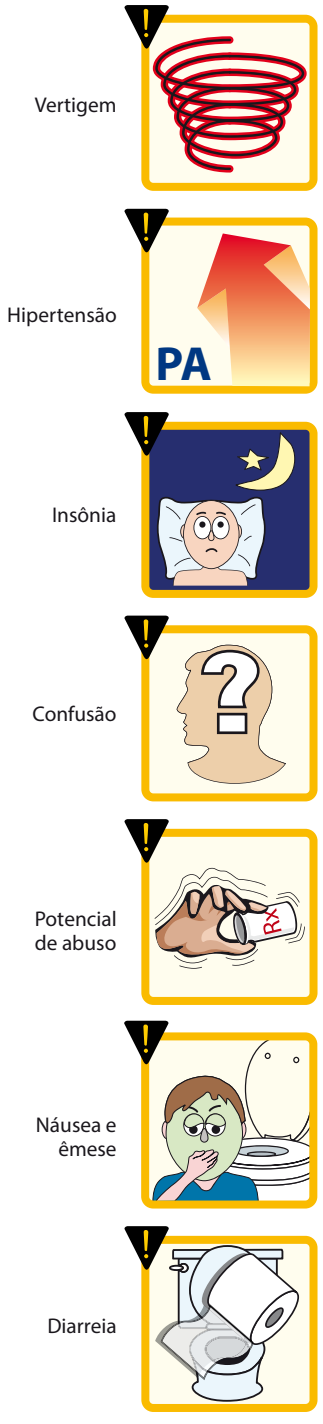



**Figura 16.7**
Efeitos adversos das anfetaminas e do *metilfenidato*.

*sódio* aumenta as espécies não ionizadas do fármaco e aumenta a reabsorção da *dextroanfetamina* dos túbulos renais para a circulação.) Os adictos de *anfetamina* a administram por injeção intravenosa (IV) ou a fumam. A euforia causada pela *anfetamina* dura de 4 a 6 horas, ou seja, 4 a 8 vezes mais do que o efeito da *cocaína*.

5. **Efeitos adversos:** As *anfetaminas* podem causar vício, levando à dependência, à tolerância e ao comportamento compulsivo pelo fármaco. Além disso, ela tem os efeitos indesejáveis apresentados a seguir.

   a. **Efeitos no SNC:** Os efeitos indesejáveis da *anfetamina* incluem insônia, irritabilidade, fraqueza, tonturas, tremores e reflexos hiperativos (Fig. 16.7). A *anfetamina* também pode causar confusão, delírio, pânico e tendências suicidas, em especial nos pacientes doentes mentalmente. Os benzodiazepínicos, como o *lorazepam*, são usados frequentemente no tratamento da agitação e da estimulação do SNC secundárias à dosagem excessiva de *anfetamina.* O uso crônico de *anfetamina* produz um estado de "psicose anfetamínica", que se parece com os episódios psicóticos associados com esquizofrenia. O uso prolongado de *anfetamina* está associado à dependência psíquica e física, mas a tolerância aos seus efeitos pode ocorrer dentro de poucas semanas. O efeito anorexígeno da *anfetamina* é devido à sua ação no centro alimentar hipotalâmico lateral.

   b. **Efeitos cardiovasculares:** Além dos efeitos no SNC, a *anfetamina* causa palpitações, arritmias cardíacas, hipertensão, dor anginosa e colapso circulatório. Cefaleia, calafrios e sudorese excessiva também podem ocorrer.

   c. **Efeitos no TGI:** A *anfetamina* atua no TGI causando anorexia, náuseas, êmese, cólicas abdominais e diarreia.

   d. **Contraindicações:** Pacientes com hipertensão, doença cardiovascular, hipertiroidismo, glaucoma, história de abuso ou aqueles que usam IMAO não devem ser tratados com *anfetamina.*

## F. Metilfenidato

O *metilfenidato* tem propriedades estimulantes do SNC similares às da *anfetamina* e também pode levar ao abuso, embora seu potencial de viciar seja controverso. Ele é um fármaco da relação II.* Atualmente, o *metilfenidato* é um dos fármacos mais prescritos para crianças. Estima-se que de 4 a 6 milhões de crianças tomam *metilfenidato* diariamente nos EUA contra o TDAH. O isômero farmacologicamente ativo, *dexmetilfenidato*, também é um fármaco da relação II* usado para tratamento da TDAH.

1. **Mecanismo de ação:** Crianças com TDAH podem produzir fracos sinais de dopamina, sugerindo que atividades geralmente interessantes oferecem pouca gratificação a essas crianças. O *metilfenidato* é um inibidor do transporte de DA e NE e pode atuar por meio do aumento de DA e NE no espaço sináptico.

*N. de R.T. Relação II refere-se ao controle de fármacos realizado pelo FDA nos Estados Unidos. No Brasil, o metifenidato é regulamentado pela Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio e 1998, e integra a Lista A3, a qual relaciona as substâncias psicotrópicas (sujeitas à Notificação de Receita "A").

booksmedicos.org

(Nota: o *metilfenidato* pode ter menor potencial para abuso do que a *cocaína*, porque ele entra no cérebro mais lentamente do que a *cocaína* e, assim, não eleva os níveis de DA tão rapidamente.)

2. **Usos terapêuticos:** O *metilfenidato* é usado há décadas no tratamento do TDAH em crianças de 6 a 16 anos. Ele também é eficaz no tratamento da narcolepsia. Diferentemente do *metilfenidato*, *o dexmetilfenidato* não é indicado no tratamento da narcolepsia.

3. **Farmacocinética:** *Metilfenidato* e *dexmetilfenidato* são facilmente absorvidos por via oral. O *metilfenidato* está disponível em formulação oral de liberação prolongada e como adesivo transdermal para aplicação única diária.* O produto desesterificado, ácido ritalínico, é excretado na urina.

4. **Efeitos adversos:** Os efeitos GI são os mais comuns e incluem dor abdominal e náuseas. Outras reações incluem anorexia, insônia, nervosismo e febre. Em pacientes convulsivos, o *metilfenidato* pode aumentar a frequência das convulsões, especialmente se o paciente está usando antidepressivos. O *metilfenidato* é contraindicado em pacientes com glaucoma. Ele pode inibir a biotransformação de *varfarina*, *fenitoína*, *fenobarbital*, *primidona* e dos antidepressivos tricíclicos.

## III. ALUCINÓGENOS

Poucos fármacos têm, como ação primária, a capacidade de induzir estados alterados de percepção remanescentes de sonhos. Vários desses estados alterados são acompanhados de visões brilhantes e coloridas no ambiente e por uma plasticidade de alterações constantes de formas e cores. O indivíduo sob influência desses fármacos é incapaz de tomar decisões normais, pois os fármacos interferem com o pensamento racional. Esses compostos são conhecidos como alucinógenos, e o dietilamida do ácido lisérgico (*LSD*) e o *tetraidrocanabinol* (da maconha) são exemplos de fármacos dessa classe. Esses fármacos são discutidos em pormenores no Capítulo 15.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

16.1 Um jovem foi trazido ao pronto-socorro pela polícia devido a uma grave agitação. O exame psiquiátrico revela que ele injetou *dextroanfetamina* várias vezes nos últimos dias, sendo a última vez há cerca de 10 horas. Foi administrado um sedativo, e o paciente dormiu. Qual dos seguintes fármacos mais provavelmente foi administrado a este paciente para combater os sintomas que parecem ser de abstinência da *dextroanfetamina*?

A. *Fenobarbital.*
B. *Lorazepam.*
C. *Cocaína.*
D. *Hidroxizina.*
E. *Fluoxetina.*

Resposta correta = B. As propriedades ansiolíticas dos benzodiazepínicos, como o *lorazepam*, os tornam os fármacos de escolha no tratamento da ansiedade e da agitação decorrentes da abstinência de *cocaína*. O *lorazepam* também tem propriedades hipnóticas. O *fenobarbital* tem propriedades hipnóticas, mas as propriedades ansiolíticas são inferiores às dos benzodiazepínicos. A *hidroxizina*, um anti-histamínico, é eficaz como hipnótico e algumas vezes é usada para tratar a ansiedade, especialmente se a êmese é um dos problemas. A *fluoxetina* é um antidepressivo sem efeitos imediatos na ansiedade ou na agitação.

*N. de R.T. No Brasil, o *metilfenidato* está disponível nas seguintes apresentações: comprimidos de liberação imediata; cápsulas de liberação modificada e comprimidos de liberação prolongada.

booksmedicos.org

16.2 Um menino de 10 anos foi enviado ao neurologista pediátrico para avaliação devido às notas baixas na escola. Os pais do paciente receberam queixas recentes do seu professor por estar tendo mau desempenho na escola e por não prestar atenção nas aulas. Várias vezes ao dia, durante a aula, o paciente sai de sua cadeira e vai conversar com colegas. Ele também entra em brigas com algumas crianças e acaba sendo isolado. Ele foi diagnosticado com TDAH com impulsividade e irritabilidade. Qual dos seguintes fármacos é a recomendação mais apropriada para lidar com o TDAH?

A. *Clonidina.*
B. *Cafeína.*
C. *Dextroanfetamina.*
D. *Haloperidol.*
E. *Buspirona.*

Resposta correta = C. A *dextroanfetamina* é a única medicação que é aprovada para a TDAH. Certos sinais, como brigas, podem melhorar com *haloperidol*, e a hiperatividade pode melhorar com *clonidina*, mas esses fármacos não melhoram o desempenho acadêmico e os problemas subjacentes.

16.3 Um menino de 10 anos de idade e TDAH tem sintomas estão controlados no momento com um psicoestimulante oral. Contudo, ele e sua família querem evitar ter de administrar uma segunda dosificação na escola. Eles estão procurando uma opção de tratamento que possa ser implementada na manhã e perdure pelo restante do dia. Qual opção de tratamento será melhor para as necessidades desse paciente?

A. *Sais de anfetamina* misturados formulados em um comprimido oral de liberação imediata.
B. *Metilfenidato* em um sistema de absorção transcutânea.
C. *Nicotina* em formulação de goma de mascar para absorção bucal.
D. *Metilfenidato* em pílulas de liberação imediata.

Resposta correta = B. O *metilfenidato* também é psicoestimulante, e a formulação transcutânea (adesivo) é projetada para uso uma vez ao dia, evitando a dosificação na metade do dia. Formulações de liberação imediata precisam de duas administrações por dia, no mínimo. A *nicotina* não é indicada para TDAH.

16.4 Qual dos seguintes tratamentos do TDAH é uma substância controlada?

A. *Clonidina.*
B. *Guanfacina.*
C. *Atomoxetina.*
D. *Dexmetilfenidato.*
E. *Desipramina.*

Resposta correta = D. Dos fármacos listados, o *dexmetilfenidato* é o único controlado da relação II do DEA. Os demais fármacos podem auxiliar no controle do TDAH, mas não são controlados.

16.5 As anfetaminas são contraindicadas em pacientes com todas as seguintes condições, EXCETO:

A. Doença cardiovascular.
B. Glaucoma.
C. Hipertensão.
D. Hipertiroidismo.
E. Obesidade.

Resposta correta = E. O uso de anfetaminas para controle da obesidade deve ser atentamente monitorado. Contudo, esse é um uso antigo para esses fármacos, e há análogos da *anfetamina* que são aprovados contra obesidade pelo FDA. As outras condições são contraindicações ao considerar o uso de anfetaminas, pois elas podem agravar essas condições.

16.6 Qual dos seguintes fármacos é considerado o tratamento de primeira escolha contra a narcolepsia?

A. *Donepezil.*
B. *Atomoxetina.*
C. *Clonidina.*
D. *Temazepam.*
E. *Modafinila.*

Resposta correta = E. A *modafinila* é o único fármaco dentre os listados aprovado contra a narcolepsia. O *temazepam* é indicado contra insônia; a *donezepila*, contra doença de Alzheimer; a *clonidina*, contra hipertensão; e a *atomoxetina*, para TDAH.

16.7 Qual das seguintes alternativas cita um efeito adverso das anfetaminas?

A. Bradicardia.
B. Sonolência.
C. Prisão de ventre.
D. Hipertensão.
E. Fadiga.

Resposta correta = D. A hipertensão é um possível efeito adverso que exige atenção especialmente em indivíduos com fatores de risco para o aumento da pressão arterial. A *anfetamina* causa taquicardia (não bradicardia), insônia (não sonolência), diarreia (não constipação) e vigília (não fadiga).

booksmedicos.org

16.8 Qual dos seguintes estimulantes do SNC ocorre naturalmente e pode ser encontrado em certos doces, guloseimas e bebidas?

A. *Anfetamina.*
B. *Clonidina.*
C. *Modafinila.*
D. *Cafeína.*
E. *Atomoxetina.*

Resposta correta = D. A *cafeína* é uma substância natural encontrada no café, no cacau e seus derivados e em várias formas de chás. O uso excessivo de refrigerantes e outros produtos contendo *cafeína* pode causar efeitos adversos, incluindo ansiedade, insônia e aumento do risco de convulsões.

16.9 Um paciente do sexo masculino de 35 anos está interessado em parar de fumar. Em tentativas anteriores, ele tentou goma de *nicotina*, adesivo de *nicotina* e o método *cold turkey* (supressão imediata de um vício). Foi malsucedido em cada uma dessas tentativas e, em geral, voltou a fumar em 4 a 6 semanas. Qual das seguintes fármacos pode ser útil para auxiliar esse paciente na sua tentativa de parar de fumar?

A. *Vareniclina.*
B. *Dextroanfetamina.*
C. *Lorazepam.*
D. *Metilfenidato.*

Resposta correta = A. A *vareniclina* está aprovada pelo FDA como opção de tratamento auxiliar no controle da dependência da *nicotina.* Acredita-se que ela atenua os sintomas da abstinência do fumo, embora seja necessária observação continuada, monitorando mudanças no estado psiquiátrico, incluindo tendência ao suicídio. O uso de *dextroanfetamina*, *lorazepam* e *metilfenidato* traz o risco de adição (vício) a outra substância com potencial de abuso.

16.10 Todos os seguintes fármacos são substâncias controladas com risco de viciar ou de criar dependência, EXCETO:

A. *Armodafinila.*
B. *Lisdexanfetamina.*
C. *Dexmetilfenidato.*
D. *Atomoxetina.*
E. *Metanfetamina.*

Resposta correta = D. A *atomoxetina* é o único fármaco listado que não é substância controlada. Todos os demais são considerados com potencial de criar dependência.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

UNIDADE IV

Fármacos que afetam o sistema cardiovascular

# 17

# Anti-hipertensivos

Kyle Melin

## I. RESUMO

A hipertensão é definida como uma pressão arterial sistólica contínua maior do que 140 mmHg e/ou uma pressão sanguínea diastólica contínua maior do que 90 mmHg. A hipertensão resulta do aumento do tônus do músculo liso arteriolar vascular periférico, que leva ao aumento da resistência arteriolar e à redução da capacitância do sistema venoso. Na maioria dos casos, a causa do aumento do tônus vascular é desconhecida. Pressão arterial elevada é um distúrbio comum que afeta cerca de 30% dos adultos nos EUA. Embora muitos pacientes não tenham sintomas, a hipertensão crônica pode causar doença cardíaca e acidente vascular encefálico (AVE), as principais causas de morte no mundo. A hipertensão também é um fator de risco importante no desenvolvimento de doença renal crônica e insuficiência cardíaca. A morbidade e a mortalidade diminuem significativamente quando a hipertensão é diagnosticada precocemente e tratada de modo adequado. Os fármacos usados no tratamento da hipertensão são apresentados na Figura 17.1.

| BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II |
|---|
| *Alisartana medoxomil* |
| *Candesartana* |
| *Eprosartana* |
| *Irbesartana* |
| *Losartana* |
| *Olmesartana* |
| *Telmisartana* |
| *Valsartana* |
| **INIBIDORES DA RENINA** |
| *Alisquireno* |

| IECAs |
|---|
| *Benazepril* |
| *Captopril* |
| *Enalapril* |
| *Fosinopril* |
| *Lisinopril* |
| *Moexipril* |
| *Perindopril* |
| *Quinapril* |
| *Ramipril* |
| *Trandolapril* |

| DIURÉTICOS |
|---|
| *Ácido etacrínico* |
| *Amilorida* |
| *Bumetanida* |
| *Clortalidona* |
| *Eplerenona* |
| *Espironolactona* |
| *Furosemida* |
| *Hidroclorotiazida* |
| *Indapamida* |
| *Metolazona* |
| *Torsemida* |
| *Triantereno* |
| **β-BLOQUEADORES** |
| *Acebutolol* |
| *Atenolol* |
| *Betaxolol* |
| *Bisoprolol* |
| *Carvedilol* |
| *Esmolol* |
| *Labetalol* |
| *Metoprolol* |
| *Nadolol* |
| *Nebivolol* |
| *Penbutolol* |
| *Pindolol* |
| *Propranolol* |
| *Timolol* |

**Figura 17.1**

Resumo dos anti-hipertensivos.
IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina.
*(Continua)*

booksmedicos.org

| BLOQUEADORES DO CANAIS DE CÁLCIO |
|---|
| *Anlodipino* |
| *Clevedipino* |
| *Diltiazem* |
| *Felodipino* |
| *Isradipino* |
| *Nicardipino* |
| *Nifedipino* |
| *Nisoldipino* |
| *Verapamil* |
| **α-BLOQUEADORES** |
| *Doxazosina* |
| *Prazosina* |
| *Terazosina* |
| **OUTROS** |
| *Clonidina* |
| *Fenoldopam* |
| *Hidralazina* |
| *Metildopa* |
| *Minoxidil* |
| *Nitroprussiato* |

**Figura 17.1** *(Continuação)*
Resumo dos anti-hipertensivos.

| | Sistólica mmHg | | Diastólica mmHg |
|---|---|---|---|
| **Normal** | **<120** | **e** | **<80** |
| **Pré-hipertensão** | **120-139** | **ou** | **80-89** |
| **Estágio I** | **140-159** | **ou** | **90-99** |
| **Estágio II** | **≥160** | **ou** | **≥100** |

**Figura 17.2**
Classificação da pressão arterial.

Reconhecendo o caráter progressivo da hipertensão, ela é classificada em quatro categorias com o objetivo de orientar o tratamento (Fig. 17.2).

## II. ETIOLOGIA DA HIPERTENSÃO

Embora a hipertensão possa ocorrer secundariamente a outras doenças, mais de 90% dos pacientes têm hipertensão essencial (sem causa identificável). A existência de hipertensão na família aumenta a probabilidade de um indivíduo desenvolver hipertensão. A prevalência de hipertensão aumenta com a idade, mas diminui com a educação e o nível econômico. Negros não hispânicos têm maior incidência de hipertensão do que brancos hispânicos e não hispânicos. Pessoas com diabetes, obesidade ou estado de deficiência são mais propensas a ter hipertensão do que as demais. Além disso, fatores ambientais, como estilo de vida estressante, ingestão elevada de sódio na dieta e fumo, podem adicionalmente predispor à hipertensão.

## III. MECANISMOS DE CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é regulada dentro de uma faixa estreita para prover perfusão adequada aos tecidos sem causar lesões ao sistema vascular, particularmente à túnica íntima arterial (endotélio). Ela é diretamente proporcional ao débito cardíaco e à resistência vascular periférica (Fig. 17.3). O débito cardíaco e a resistência periférica são controlados principalmente por dois mecanismos sobrepostos de controle: os barorreflexos e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (Fig. 17.4). A maioria dos anti-hipertensivos diminui a pressão arterial, reduzindo o débito cardíaco e/ou diminuindo a resistência periférica.

### A. Barorreceptores e sistema nervoso simpático

Os barorreflexos atuam alterando a atividade do sistema nervoso simpático. Por isso, são responsáveis pela regulação rápida da pressão arterial. Uma queda da pressão determina que os neurônios sensíveis à pressão (barorreceptores do arco aórtico e seios carotídeos) remetam menos impulsos aos centros cardiovasculares na medula espinal. Isso determina uma resposta reflexa imediata de aumento do estímulo simpático e diminuição parassimpática ao coração e aos vasos, resultando em vasoconstrição e aumento do débito cardíaco. Essas mudanças resultam em um aumento compensatório da pressão sanguínea (Fig. 17.4).

### B. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os rins são responsáveis pelo controle da pressão arterial ajustando o volume sanguíneo. Os barorreceptores nos rins respondem à pressão arterial reduzida (e à estimulação simpática de adrenoceptores $\beta_1$), liberando a enzima renina (Fig. 17.4). Ingestão baixa de sódio e aumento da perda de sódio também tornam maior a liberação de renina. Essa peptidase converte angiotensinogênio em angiotensina I, que é convertida, por sua vez, em angiotensina II na presença da enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II é um vasoconstritor circulante potente, que contrai arteríolas e veias, resultando no aumento da pressão arterial. A angiotensina II exerce ação vasoconstritora preferencial nas

booksmedicos.org

arteríolas eferentes do glomérulo renal, aumentando a filtração glomerular. Além disso, a angiotensina II estimula a secreção de aldosterona, levando ao aumento da reabsorção renal de sódio e ao aumento do volume sanguíneo, o que contribui para o aumento adicional da pressão arterial. Esses efeitos são mediados pela estimulação dos receptores da angiotensina II tipo 1 ($AT_1$).

## IV. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

O objetivo do tratamento anti-hipertensivo é reduzir a morbidade cardiovascular e renal e a mortalidade. A relação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é contínua; assim, mesmo reduzindo a pressão arterial moderadamente elevada, reduz-se a doença cardiovascular significativamente. A classificação de "pré-hipertensão" reconhece essa relação e enfatiza a necessidade de diminuir a pressão arterial na população geral com medidas educativas e adoção de condutas redutoras da pressão. Para a maioria dos pacientes, o objetivo do tratamento da hipertensão é uma pressão arterial sistólica menor que 140 mmHg e uma pressão diastólica menor que 90 mmHg. A hipertensão moderada pode ser controlada algumas vezes com monoterapia, mas a maioria dos pacientes requer mais de um fármaco para obter o controle. As recomendações atuais são de iniciar o tratamento com diurético tiazídico, IECA, bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) ou bloqueador dos canais de cálcio (BCC). Se a pressão arterial não é controlada adequadamente, deve ser acrescentado o segundo fármaco, selecionado com base na minimização dos efeitos adversos

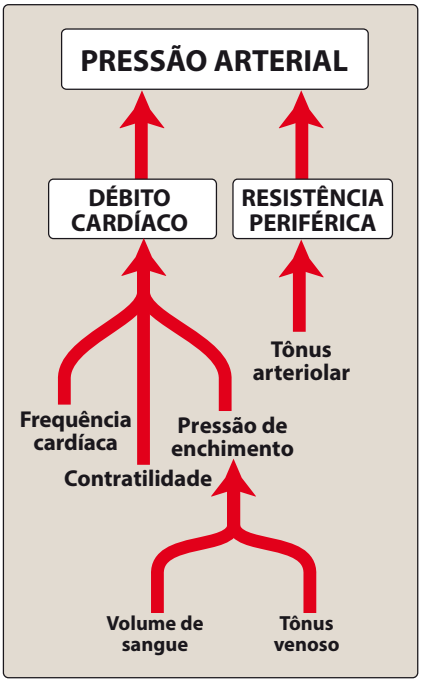



**Figura 17.3**

Principais fatores que influenciam a pressão arterial.

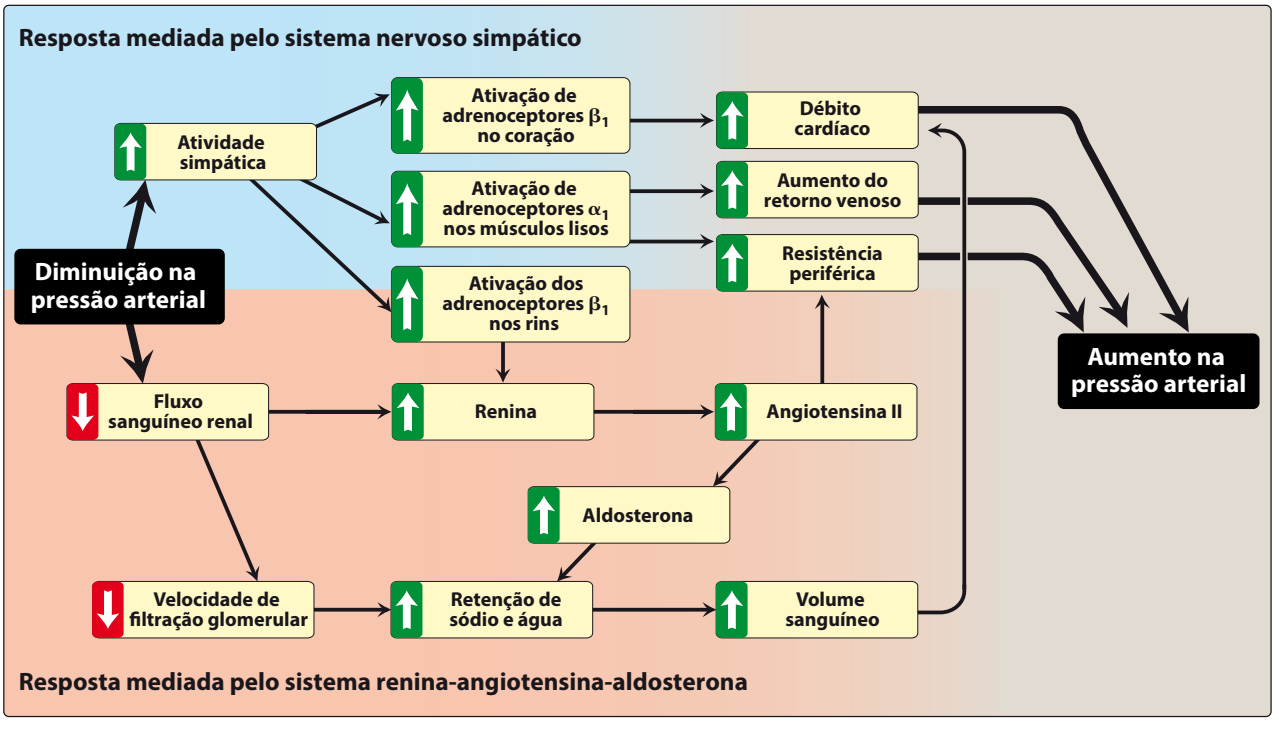



**Figura 17.4**

Resposta do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona à diminuição da pressão arterial.

booksmedicos.org

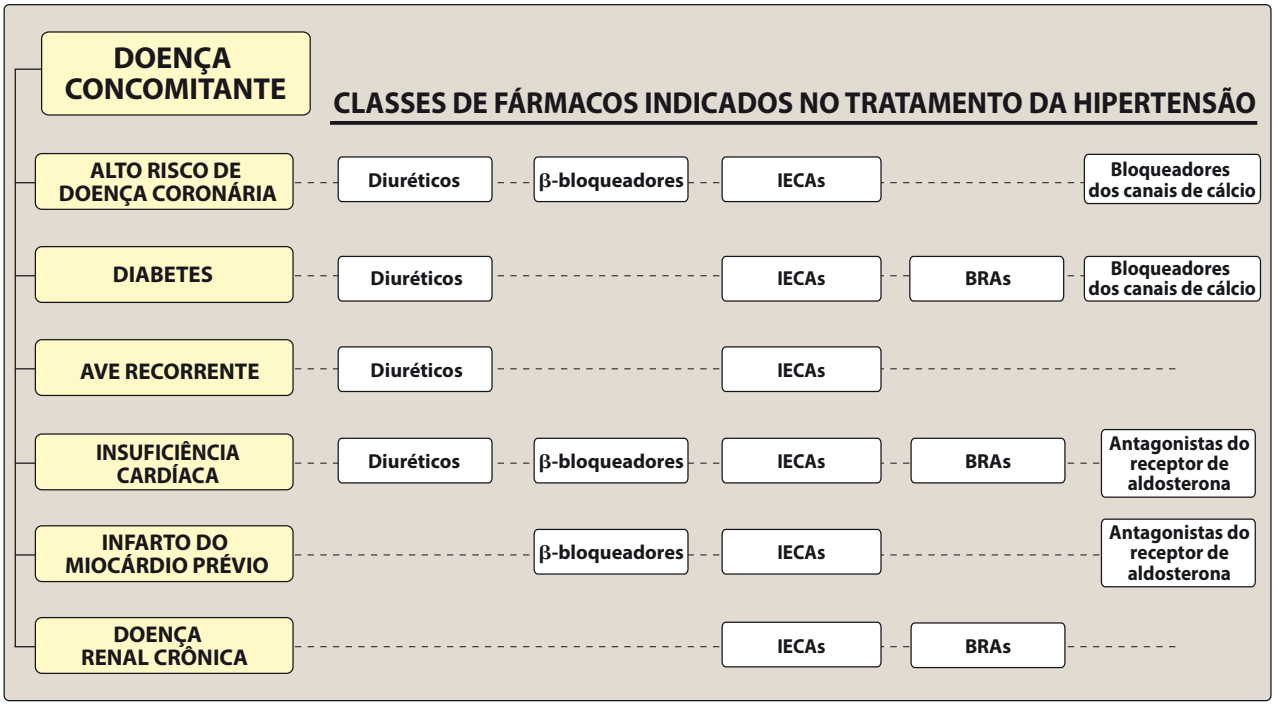



**Figura 17.5**

Tratamento da hipertensão em pacientes com doenças concomitantes. (Nota: os BRAs são uma alternativa aos IECAs.) AVE, acidente vascular encefálico; IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRAs, bloqueadores do receptor de angiotensina II.

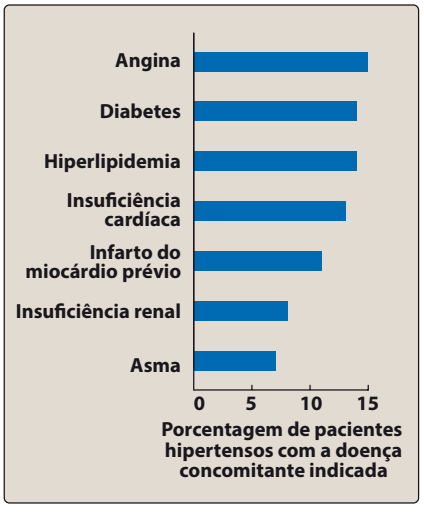



**Figura 17.6**

Frequência de doenças concomitantes entre a população de pacientes hipertensos.

do regime combinado e na obtenção da pressão arterial desejada. Pacientes com pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg (ou pressão sistólica mais de 20 mmHg acima do objetivo ou diastólica mais de 10 mmHg acima do objetivo) devem ser iniciados em dois anti-hipertensivos simultaneamente.

## A. Cuidados individualizados

A hipertensão pode coexistir com outras doenças que podem ser agravadas por alguns anti-hipertensivos ou que podem se beneficiar com eles, independentemente do controle da pressão arterial. Nesses casos, é importante encontrar o melhor fármaco anti-hipertensivo para cada paciente em particular. A Figura 17.5 mostra o tratamento preferido em pacientes hipertensos com doenças concomitantes, e a Figura 17.6 mostra a frequência de doenças concomitantes na população de hipertensos. Além da escolha do tratamento, a pressão arterial desejada também pode ser individualizada com base na doença concomitante. Por exemplo, em pacientes diabéticos, alguns especialistas recomendam como alvo uma pressão arterial menor que 140/80 mmHg. Do mesmo modo, em pacientes com doença renal crônica e proteinúria, objetivos mais baixos que 130/80 mmHg podem ser considerados. Pacientes idosos têm alvos menos exigentes (p. ex., menos de 150/90 mmHg).

## B. Adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo

A falta de adesão do paciente é a causa mais comum para a falha do tratamento anti-hipertensivo. O paciente hipertenso normalmente é

booksmedicos.org

assintomático e é diagnosticado por triagem de rotina, antes da ocorrência de lesão óbvia sobre um órgão-alvo. Dessa forma, o tratamento em geral é direcionado para evitar sequelas de doença futura, em vez de aliviar algum desconforto atual. Os efeitos adversos associados ao tratamento anti-hipertensivo podem influenciar mais os pacientes do que as vantagens futuras. Por exemplo, os β-bloqueadores podem causar disfunção sexual no homem, o que pode causar interrupção do tratamento. Assim, é importante aumentar a adesão do paciente selecionando o regime de fármaco que reduz os efeitos adversos e também minimiza o número de dosificações necessárias por dia. A associação de duas classes de fármacos em um comprimido único, em dose-fixa, mostrou melhorar a adesão ao tratamento e aumentou o número de pacientes que alcançaram a pressão arterial desejada.

## V. DIURÉTICOS

Diuréticos tiazídicos podem ser usados como tratamento farmacológico inicial contra a hipertensão, a menos que alguma razão obrigue a escolha de outro fármaco. Independentemente da classe, o mecanismo de ação inicial dos diuréticos é baseado na redução do volume, o que leva à diminuição da pressão arterial. O tratamento com doses baixas de diuréticos é seguro, barato e eficaz na prevenção de derrame, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Devem-se monitorar os eletrólitos séricos rotineiramente em todos os pacientes que recebem diuréticos. A apresentação completa de ações, usos terapêuticos, farmacocinética e efeitos adversos dos diuréticos é encontrada no Capítulo 18.

### A. Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos, como a *hidroclorotiazida* e a *clortalidona*, diminuem a pressão arterial inicialmente por aumentar a excreção de sódio e água. Isso causa uma redução do volume extracelular, resultando em diminuição do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal (Fig. 17.7). Com o tratamento prolongado, o volume de plasma volta ao normal, mas persiste o efeito hipotensor relacionado com a diminuição da resistência periférica. Os tiazídicos são úteis no tratamento combinado com uma variedade de outros anti-hipertensivos, incluindo β-bloqueadores, IECAs, BRAs e diuréticos poupadores de potássio. Com exceção da *metolazona*, os diuréticos tiazídicos não são eficazes em pacientes com função renal inadequada (velocidade de filtração glomerular estimada menor que 30 mL/min/$m^2$). Nesses pacientes, podem ser necessários diuréticos de alça. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipopotassemia, hiperuricemia e, em menor extensão, hiperglicemia em alguns pacientes.

### B. Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça (*furosemida*, *torsemida*, *bumetanida* e ácido *etacrínico*) atuam rapidamente, bloqueando a reabsorção de sódio e cloreto nos rins, mesmo em pacientes com má função renal ou naqueles que não responderam ao diurético tiazídico. Os diuréticos de alça causam diminuição da resistência vascular renal e aumento do fluxo sanguíneo renal. Como os tiazídicos, eles podem causar hipopotassemia. Contudo, diferentemente dos tiazídicos, os diuréticos de alça aumentam o conteúdo de $Ca^{2+}$ na urina, ao passo que os tiazídicos diminuem. Os diuréticos e alça raramente são usados isoladamente para tratar a hipertensão, mas são comumente usados para tratar sintomas de insuficiência cardíaca e edema.

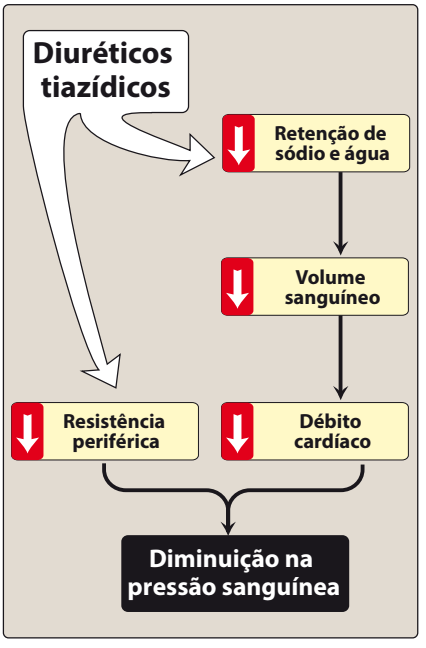



**Figura 17.7**
Alguns efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos.

booksmedicos.org

### C. Diuréticos poupadores de potássio

*Amilorida* e *triantereno* (inibidores do transporte de sódio epitelial nos ductos distais e coletores), bem como *espironolactona* e *eplerenona* (antagonistas de receptor da aldosterona), reduzem a perda de potássio na urina. A aldosterona tem a vantagem adicional de diminuir a remodelação cardíaca que ocorre na insuficiência cardíaca (ver Cap. 19). Os diuréticos poupadores de potássio são usados algumas vezes associados aos diuréticos de alça e aos tiazídicos para reduzir a espoliação do potássio causada por esses diuréticos.

## VI. β-BLOQUEADORES

Os β-bloqueadores são opção de tratamento para pacientes hipertensos com doença ou insuficiência cardíaca concomitante (Fig. 17.5).

### A. Ações

Os β-bloqueadores reduzem a pressão arterial primariamente diminuindo o débito cardíaco (Fig. 17.8). Eles também podem diminuir o efluxo simpático do sistema nervoso central (SNC) e inibir a liberação de renina dos rins, reduzindo, assim, a formação de angiotensina II e a secreção de aldosterona. O protótipo dos β-bloqueadores é o *propranolol*, que atua em receptores $\beta_1$ e $\beta_2$. Bloqueadores seletivos de receptores $\beta_1$, como *metoprolol* e *atenolol*, estão entre os β-bloqueadores mais comumente prescritos. O *nebivolol* é um bloqueador seletivo de receptores $\beta_1$ que aumenta também a produção de óxido nítrico, levando à vasodilatação. Os β-bloqueadores seletivos devem ser administrados cautelosamente em pacientes hipertensos que também têm asma. Os β-bloqueadores não seletivos, como *propranolol* e *nadolol*, são contraindicados devido ao bloqueio da broncodilatação mediada por $\beta_2$ (ver Cap. 7 para uma discussão em profundidade dos β-bloqueadores). Os β-bloqueadores devem ser usados com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca aguda ou doença vascular periférica.

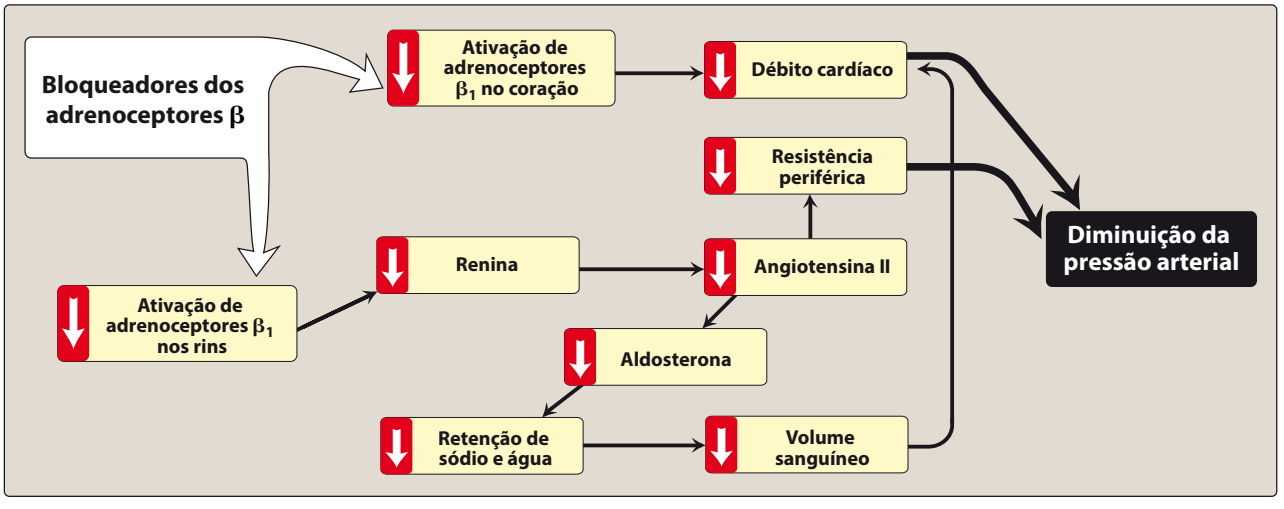



**Figura 17.8**
Ações dos bloqueadores do adrenoceptor β.

booksmedicos.org

### B. Usos terapêuticos

A vantagem terapêutica primária dos β-bloqueadores é observada em pacientes hipertensos com doença cardíaca concomitante, como taquiarritmia supraventricular (p. ex. fibrilação atrial), infarto do miocárdico prévio, angina *pectoris* e insuficiência cardíaca crônica. As condições que desaconselham o uso de β-bloqueadores incluem doença broncoespástica como asma, bloqueio cardíaco de segundo e terceiro graus e doença vascular periférica grave.

### C. Farmacocinética

Os β-bloqueadores são ativos por via oral para o tratamento da hipertensão. O *propranolol* sofre biotransformação de primeira passagem extensa e altamente variável. Os β-bloqueadores podem demorar várias semanas até desenvolverem seu efeito pleno. *Esmolol*, *metoprolol* e *propranolol* estão disponíveis em formulação intravenosa (IV).

### D. Efeitos adversos

1. **Efeitos comuns:** Os β-bloqueadores podem causar bradicardia, hipotensão e efeitos adversos no SNC, como fadiga, letargia e insônia (Fig. 17.9). Os β-bloqueadores podem diminuir a libido e causar disfunção erétil, o que pode reduzir acentuadamente a adesão do paciente.

2. **Alterações nos padrões lipídicos séricos:** Os β-bloqueadores não seletivos podem desregular o metabolismo lipídico, diminuindo a lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumentando os triglicerídeos.

3. **Retirada do fármaco:** A retirada abrupta dos β-bloqueadores pode causar angina, infarto do miocárdio e mesmo a morte súbita de pacientes com doença cardíaca isquêmica. Por isso, esses fármacos devem ser reduzidos gradualmente ao longo de algumas semanas em pacientes com hipertensão e doença cardíaca isquêmica.

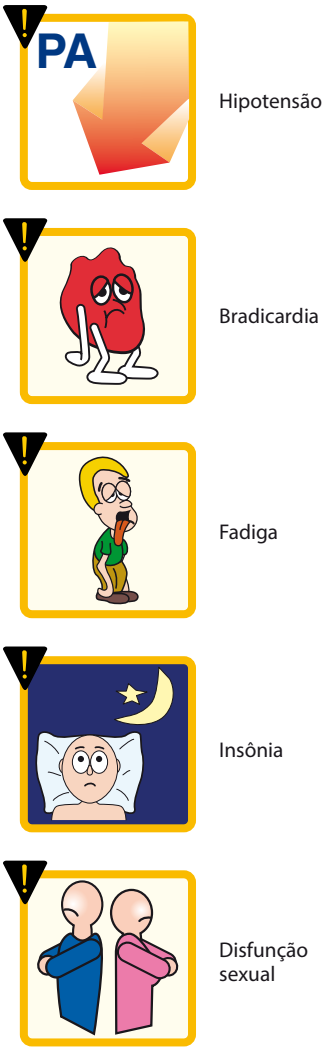



**Figura 17.9**
Alguns efeitos adversos dos β-bloqueadores.

## VII. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Os IECAs, como *enalapril* e *lisinopril*, são recomendados como tratamento de primeira escolha contra hipertensão em pacientes com uma variedade de indicações, incluindo risco alto de doença coronária ou história de diabetes, AVE, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou doença renal crônica (Fig. 17.5).

### A. Ações

Os IECAs diminuem a pressão arterial reduzindo a resistência vascular periférica sem aumentar reflexamente o débito, a frequência ou a contratilidade cardíaca. Esses fármacos bloqueiam a ECA que hidrolisa a angiotensina I para formar o potente vasoconstritor angiotensina II (Fig. 17.10). A ECA também é responsável pela degradação da bradicinina, um peptídeo que aumenta a produção de óxido nítrico e prostaciclinas nos vasos sanguíneos. Ambos, óxido nítrico e prostaciclinas, são potentes vasodilatadores. Os IECAs diminuem os níveis de angiotensina II e

booksmedicos.org

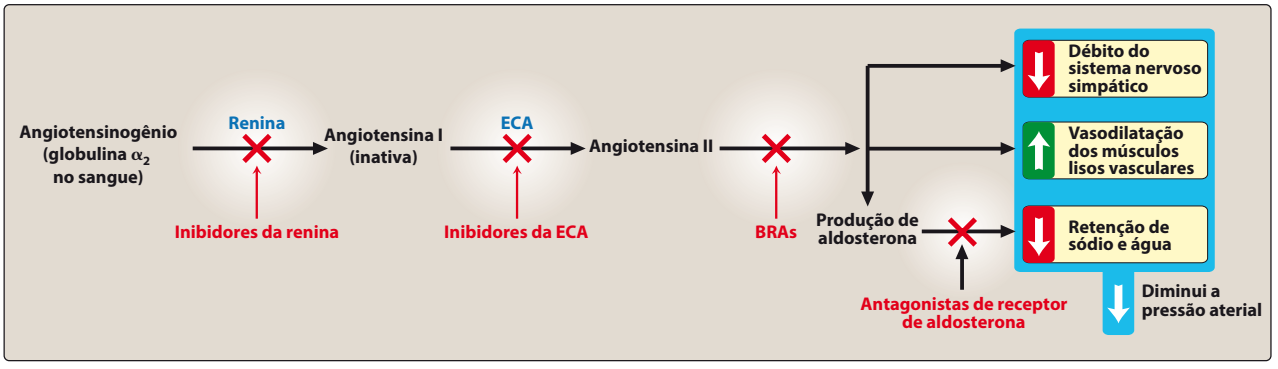



**Figura 17.10**

Efeitos de várias classes de fármacos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.
Azul, enzimas alvo de fármacos; vermelho, classe de fármacos.

aumentam os de bradicinina. Ocorre vasodilatação de arteríolas e veias como resultado da menor vasoconstrição causada pela redução dos níveis de angiotensina II e maior vasodilatação devido ao aumento da bradicinina. Reduzindo os níveis de angiotensina II circulante, os IECAs também diminuem a secreção de aldosterona, resultando em menor retenção de sódio e água. Os IECAs diminuem a pré-carga e a pós-carga cardíaca, reduzindo, assim, o trabalho cardíaco.

## B. Usos terapêuticos

Como os BRAs, os IECAs retardam a progressão da nefropatia diabética e diminuem a albuminúria. Por isso, são fortemente indicados para uso em pacientes com nefropatia diabética. Os efeitos benéficos na função renal podem resultar da diminuição da pressão intraglomerular devido à vasodilatação da arteríola eferente. Os IECAs são usados no cuidado de pacientes após infarto do miocárdio e são fármacos de primeira escolha no tratamento de pacientes com disfunções sistólicas. O tratamento crônico com IECAs obtém redução sustentada da pressão arterial, regressão da hipertrofia ventricular esquerda e prevenção do remodelamento ventricular, após infarto do miocárdio. Os IECAs são os fármacos de primeira escolha para tratar a insuficiência cardíaca, os pacientes hipertensos com doença renal crônica e os pacientes com risco elevado de doença arterial coronariana. Todos os IECAs são igualmente eficazes no tratamento da hipertensão, em doses equivalentes.

## C. Farmacocinética

Todos os IECAs são biodisponíveis por via oral como fármaco ou pró-fármaco. Todos são convertidos no metabólito ativo no fígado, exceto *captopril* e *lisinopril*, de forma que estes dois podem ser preferidos para pacientes com grave insuficiência hepática. *Fosinopril* é o único IECA que não é eliminado primariamente pelos rins e não requer ajuste de dosagem em pacientes com insuficiência renal. *Enalaprilato* é o único fármaco desta classe disponível para uso IV.

## D. Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns incluem tosse seca, exantema, febre, alteração do paladar, hipotensão (em estados hipovolêmicos) e hiperpotassemia

booksmedicos.org

(Fig. 17.11). A tosse seca, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes, parece ser decorrente do aumento dos níveis de bradicinina e substância P na árvore pulmonar e melhora dentro de poucos dias após a interrupção. A tosse seca acontece mais frequentemente em mulheres. O angioedema é uma reação rara, mas potencialmente fatal, que também pode ser atribuída ao aumento dos níveis de bradicinina. Os níveis de potássio devem ser monitorados durante o uso do IECA, e suplemento de potássio e diurético poupador de potássio devem ser usados com cautela devido ao risco de hiperpotassemia. Os níveis de creatinina no soro devem ser monitorados, particularmente em pacientes com doença renal subjacente. Contudo, um aumento da creatinina sérica de até 30% acima da linha basal é aceitável, e por si não exige a descontinuação do tratamento. Os IECAs podem induzir malformações fetais e não devem ser usados em gestantes.

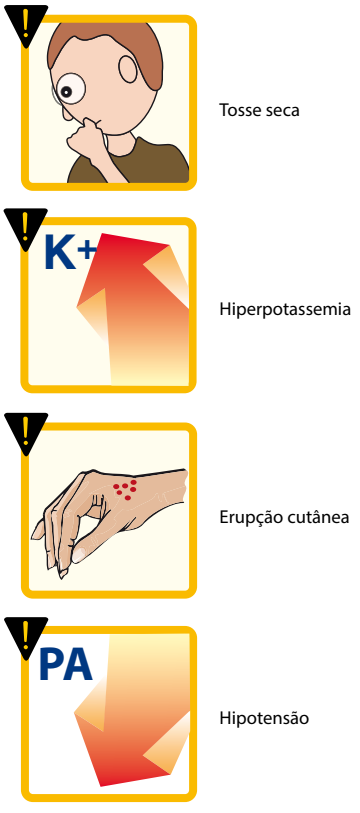



**Figura 17.11**

Alguns efeitos adversos comuns dos IECAs.

## VIII. BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Os BRAs como *losartana* e *irbesartana* são alternativas aos IECAs. Esses fármacos bloqueiam os receptores $AT_1$, diminuindo a sua ativação pela angiotensina II. Seus efeitos farmacológicos são similares aos dos IECAs por produzirem dilatação arteriolar e venosa e bloqueio da secreção de aldosterona, reduzindo, assim, a pressão arterial e diminuindo a retenção de sal e água (Fig. 17.10). Os BRAs não aumentam os níveis de bradicinina. Eles podem ser usados como fármacos de primeira escolha para o tratamento da hipertensão, especialmente em pacientes com forte indicação de diabetes, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica (Fig. 17.5). Os efeitos adversos são semelhantes aos dos IECAs, embora o risco de tosse e angioedema seja significativamente menor. Os BRAs não devem ser associados com IECA para o tratamento da hipertensão devido à similaridade de mecanismo e de efeitos adversos. Estes fármacos também são teratogênicos e não devem ser usados em gestantes. (Nota: os BRAs são discutidos mais completamente no Capítulo 19.)

## IX. INIBIDORES DA RENINA

O inibidor seletivo da renina, *alisquireno*, está disponível para o tratamento da hipertensão. O *alisquireno* inibe diretamente a renina e, assim, atua mais precocemente no sistema renina-angiotensina-aldosterona do que os IECAs ou os BRAs (Fig. 17.10). Ele reduz a pressão arterial com eficácia similar à dos BRAs, IECAs e tiazídicos. O *alisquireno* não deve ser usado rotineiramente associado com IECA ou BRA. *O alisquireno* pode causar diarreia, especialmente em doses altas, e pode causar também tosse e angioedema, mas possivelmente menos do que com IECAs. Como os IECAs e os BRAs, o *aliquireno* é contraindicado durante a gestação. O *aliquireno* é biotransformado pela CYP3A4 e é sujeito a interações de fármacos.

## X. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os BCCs são uma opção de tratamento recomendado para hipertensos com diabetes ou angina. Doses elevadas de BCCs de curta duração devem ser evitadas devido ao maior risco de infarto do miocárdio por vasodilatação excessiva e acentuada estimulação cardíaca reflexa.

booksmedicos.org

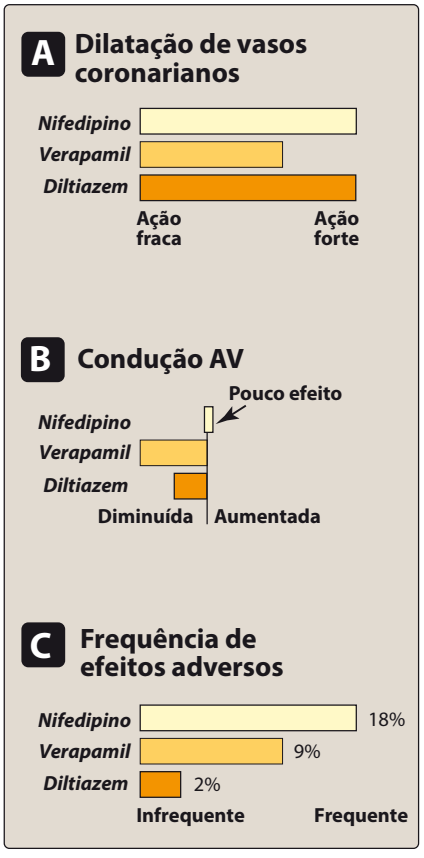



**Figura 17.12**

Ações dos bloqueadores dos canais de cálcio.
AV, atrioventricular.

## A. Classes de bloqueadores dos canais de cálcio

Os BCCs são divididos em três classes químicas, cada uma com propriedades farmacocinéticas e indicações clínicas diferentes (Fig. 17.12).

1. **Difenilalquilaminas:** O *verapamil* é o único representante dessa classe disponível nos EUA. O *verapamil* é o menos seletivo dos BCCs e apresenta efeitos significativos nas células cardíacas e no músculo liso vascular. Ele é usado também no tratamento da angina e das taquiarritmias supraventriculares, bem como para prevenir a enxaqueca e a cefaleia em salvas.

2. **Benzotiazepínico:** O *diltiazem* é o único membro dessa classe que está aprovado nos EUA atualmente. Como o *verapamil*, o *diltiazem* afeta tanto as células cardíacas quanto as do músculo liso vascular, mas apresenta efeito inotrópico cardíaco negativo menos pronunciado comparado ao efeito do *verapamil*. O *diltiazem* apresenta um perfil de efeitos adversos favorável.

3. **Di-hidropiridinas:** Esta classe de BCCs inclui *nifedipino* (o protótipo), *anlodipino*, *felodipino*, *isradipino*, *nicardipino* e *nisoldipino*. Esses fármacos diferem na farmacocinética, nos usos aprovados e nas interações farmacológicas. Todas as di-hidropiridinas apresentam muito maior afinidade pelos canais de cálcio vasculares do que pelos canais de cálcio do coração. Elas são, por isso, particularmente benéficas no tratamento da hipertensão. As di-hidropiridinas têm a vantagem de interagir pouco com outros fármacos cardiovasculares, como a *digoxina* ou a *varfarina*, que são frequentemente usados em conjunto com BCCs.

## B. Ações

A concentração intracelular de cálcio tem um papel importante na manutenção do tônus da musculatura lisa e na contração do miocárdio. O cálcio entra nas células musculares através de canais de cálcio voltagem-sensíveis. Isso dispara a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e da mitocôndria, aumentando adicionalmente o nível de cálcio citosólico. Os antagonistas de canais de cálcio bloqueiam a entrada de cálcio por se ligarem aos canais de cálcio do tipo L no coração e nos músculos lisos dos vasos coronarianos e arteriolares periféricos. Isso causa o relaxamento do músculo liso vascular, dilatando principalmente as arteríolas. Os BCCs não dilatam veias.

## C. Usos terapêuticos

No tratamento da hipertensão, os BCCs podem ser usados como tratamento inicial ou adicional. Eles são úteis no tratamento de pacientes hipertensos que também têm asma, diabetes e/ou doença vascular periférica porque, diferentemente dos β–bloqueadores, eles não têm potencial de afetar adversamente essas condições. Todos os BCCs são úteis no tratamento da angina. Além disso, *diltiazem* e *verapamil* são usados no tratamento da fibrilação atrial.

## D. Farmacocinética

A maioria dos BCCs apresenta meia-vida curta (3-8 horas) após uma dose oral. Preparações de liberação sustentada estão disponíveis e permitem dosificação única por dia. O *anlodipino* tem meia-vida muito longa e não requer formulação de liberação estendida.

booksmedicos.org

### E. Efeitos adversos

Bloqueio atrioventricular de primeiro grau e constipação são efeitos adversos dose-dependentes do *verapamil*. *Verapamil* e *diltiazem* devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com bloqueio atrioventricular, devido aos efeitos inotrópicos (força de contração do músculo cardíaco) e dromotrópicos (velocidade de condução) negativos. Tontura, cefaleia e sensação de fadiga causada pela redução da pressão arterial ocorrem mais frequentemente com di-hidropiridinas (Fig. 17.13). Edema periférico é outro efeito adverso comumente registrado desta classe. *Nifedipina* e outras di-hidropiridinas podem causar hiperplasia gengival.

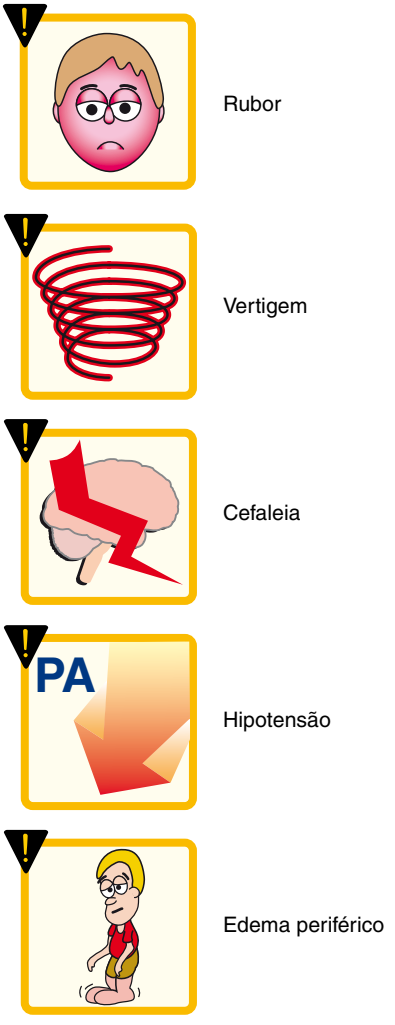



**Figura 17.13**
Alguns efeitos adversos comuns dos bloqueadores dos canais de cálcio.

## XI. BLOQUEADORES DOS ADRENOCEPTORES α

*Prazosina*, *doxazosina* e *terazosina* produzem bloqueio competitivo de adrenoceptores $\alpha_1$. Eles diminuem a resistência vascular periférica e reduzem a pressão arterial, relaxando os músculos lisos de artérias e veias. Esses fármacos causam mudanças mínimas no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo renal e na velocidade de filtração glomerular. Por isso, não ocorre taquicardia no tratamento prolongado, mas sim retenção de sal e água. Taquicardia reflexa e hipotensão postural ocorrem com frequência no início do tratamento e com o aumento da dose, exigindo lenta titulação do fármaco em doses divididas. Devido aos resultados fracos e ao perfil de efeitos adversos, os α-bloqueadores não são recomendados no tratamento inicial da hipertensão há muito tempo, mas podem ser usados para casos refratários. Outros $\alpha_1$-bloqueadores, com maior seletividade para o músculo da próstata, são usados no tratamento da hiperplasia prostática benigna (ver Cap. 32).

## XII. BLOQUEADORES DOS ADRENOCEPTORES α E β

*Labetalol* e *carvedilol* bloqueiam os receptores $\alpha_1$, $\beta_1$ e $\beta_2$. O *carvedilol*, embora eficaz como anti-hipertensivo, é usado principalmente no tratamento da insuficiência cardíaca. O *carvedilol*, bem como o *succinato de metoprolol* e o *bisoprolol,* revelaram-se capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca. O *labetalol* é usado no tratamento da hipertensão gestacional e em emergências hipertensivas.

## XIII. ADRENÉRGICOS DE AÇÃO CENTRAL

### A. Clonidina

A *clonidina* atua centralmente, produzindo inibição dos centros vasomotores simpáticos e diminuindo a estimulação simpática para a periferia. Isso leva à redução da resistência periférica total e à diminuição da pressão arterial. A *clonidina* é usada primariamente no tratamento da hipertensão que não responde adequadamente ao tratamento com dois ou mais fármacos. A *clonidina* não reduz o fluxo sanguíneo renal ou a filtração glomerular e, portanto, é útil no tratamento da hipertensão complicada por doença renal. A *clonidina* é bem absorvida após administração oral e é excretada pelos rins. Também está disponível como adesivo transcutâneo. Os efeitos adversos incluem sedação, boca seca e constipação. Ocorre hipertensão de rebote após interrupção súbita da

booksmedicos.org

*clonidina*. Por isso, se a interrupção for necessária, o fármaco deve ser retirado lentamente.

### B. Metildopa

*Metildopa* é um $\alpha_2$-agonista que é convertido em *metilnorepinefrina* no SNC, causando diminuição do efluxo adrenérgico. Os efeitos adversos mais comuns da metildopa são sedação e sonolência. Seu uso é limitado devido aos efeitos adversos e à necessidade de múltiplas dosificações diárias. É usada principalmente para o tratamento da hipertensão na gestação, por ter registros de segurança.

## XIV. VASODILATADORES

Os relaxantes de músculos lisos de ação direta, como a *hidralazina* e o *minoxidil,* não são usados como fármacos primários no tratamento da hipertensão. Esses vasodilatadores produzem relaxamento do músculo liso vascular, primariamente em artérias e arteríolas. Isso resulta em diminuição da resistência periférica e, por isso, da pressão arterial. Esses fármacos produzem estimulação reflexa do coração, resultando em aumentos reflexos da contratilidade miocárdica, da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio. Essas ações podem causar angina *pectoris*, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca em indivíduos predispostos. Os vasodilatadores também aumentam a concentração plasmática de renina, causando retenção de sódio e água. Esses efeitos indesejados podem ser bloqueados pelo uso concomitante de um diurético e um $\beta$-bloqueador. Por exemplo, a *hidralazina* é administrada quase sempre em associação com um $\beta$-bloqueador, como *propranolol*, *metoprolol* ou *atenolol* (para compensar a taquicardia reflexa), e um diurético (para reduzir a retenção de sódio). Juntos, os três fármacos diminuem o débito cardíaco, o volume plasmático e a resistência vascular periférica. A *hidralazina* é uma medicação aceita no controle da hipertensão induzida pela gestação. Os efeitos adversos do tratamento com *hidralazina* incluem cefaleia, taquicardia, náusea, sudoração, arritmia e precipitação de angina. Uma síndrome semelhante ao lúpus pode ocorrer com doses elevadas, mas é reversível com a interrupção do uso do fármaco. O tratamento com *minoxidil* causa hipertricose (crescimento dos pelos do corpo). Atualmente, esse fármaco é usado topicamente no tratamento da calvície masculina padrão.

## XV. EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

A emergência hipertensiva é uma situação rara, mas ameaçadora à sobrevivência, caracterizada por acentuado aumento da pressão arterial (sistólica acima de 180 mmHg ou diastólica maior que 120 mmHg) com evidência de lesão instalada ou progressiva de órgão-alvo (p. ex., AVE e infarto do miocárdio). (Nota: uma elevação grave na pressão arterial sem evidência de lesão de órgão-alvo é considerada urgência hipertensiva.) A emergência hipertensiva requer imediata redução da pressão arterial com tratamento administrado por via IV para prevenir ou limitar a lesão orgânica. É usada uma variedade de fármacos, incluindo BCCs (*nicardipina* e *clevidipina*), vasodilatadores de óxido nítrico (*nitroprussiato* e *nitroglicerina*), antagonistas adrenérgicos (*fentolamina*, *esmolol* e *labetalol*), o vasodilatador *hidralazina* e o agonista da dopamina *fenoldopam*. O tratamento é direcionado pelo tipo de lesão do órgão-alvo e/ou pelas comorbidades presentes.

booksmedicos.org

## XVI. HIPERTENSÃO RESISTENTE

Hipertensão resistente é definida como a pressão arterial que permanece elevada (acima do objetivo), apesar da administração de um regime ideal de três fármacos que inclui um diurético. As causas mais comuns de hipertensão resistente são baixa aderência ao tratamento, consumo excessivo de *etanol*, condições concomitantes (diabetes, obesidade, apneia do sono, hiperaldosteronismo, ingestão excessiva de sal e/ou síndrome metabólica), uso de medicação concomitante (simpaticomiméticos, anti-inflamatórios não esteroides ou medicação antidepressiva), dosagem e/ou fármacos insuficientes e uso de fármacos com mecanismos de ação similares.

## XVII. TRATAMENTO COMBINADO

O tratamento combinado com fármacos separados ou associados em comprimido e em doses fixas pode reduzir a pressão arterial mais rapidamente e com efeitos adversos mínimos. Deve-se considerar iniciar o tratamento com dois anti-hipertensivos naqueles pacientes cuja pressão arterial esteja 20/10 mmHg acima do objetivo. Uma variedade de formulações combinadas das várias classes farmacológicas está disponível, de forma a facilitar a adesão do paciente ao regime de tratamento, que requer medicamentos múltiplos para alcançar o objetivo na pressão arterial.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

17.1 Um homem de 45 anos começou recentemente o tratamento contra hipertensão e desenvolveu tosse seca persistente. Qual dos seguintes fármacos é, provavelmente, responsável por esse efeito indesejado?

A. *Enalapril.*
B. *Losartana.*
C. *Nifedipino.*
D. *Prazosina.*
E. *Propranolol.*

Resposta correta = A. A tosse é provavelmente o efeito adverso do IECA *enalapril*. *Losartana* é um BRA que apresenta as mesmas vantagens do IECA, mas é menos provável que provoque tosse. *Nifedipino*, *prazosina* e *propranolol* não causam esse efeito adverso.

17.2 Qual dos seguintes fármacos pode causar taquicardia reflexa e/ou hipotensão postural no tratamento inicial?

A. *Atenolol.*
B. *Hidroclorotiazida.*
C. *Metoprolol.*
D. *Prazosina.*
E. *Verapamil.*

Resposta correta = D. A *prazosina* produz hipotensão na primeira administração, presumivelmente bloqueando receptores $\alpha_1$. Esse efeito é minimizado iniciando a administração do fármaco em doses pequenas e divididas. Os outros fármacos não apresentam esse efeito adverso.

17.3 Qual dos seguintes fármacos pode provocar crise hipertensiva por interrupção abrupta do tratamento?

A. *Clonidina.*
B. *Diltiazem.*
C. *Enalapril.*
D. *Losartana.*
E. *Hidroclorotiazida.*

Resposta correta = A. Ocorre aumento da atividade do sistema nervoso simpático se o tratamento com *clonidina* é interrompido abruptamente após administração prolongada. Pode ocorrer aumento descontrolado da pressão arterial. A dosagem da *clonidina* deve diminuir gradualmente quando outra medicação anti-hipertensiva é iniciada. Os outros fármacos da lista não produzem esse fenômeno.

booksmedicos.org

17.4 Um paciente hipertenso de 48 anos vem sendo tratado com sucesso com um diurético tiazídico durante os últimos 5 anos. Nos últimos 3 meses, sua pressão diastólica aumentou continuamente, e ele iniciou um anti-hipertensivo adicional. Agora, ele se queixa de ter sido incapaz, em várias ocasiões, de alcançar ereção e de não conseguir mais completar três *sets* de partida de tênis como fazia antes. Qual é, provavelmente, o anti-hipertensivo acrescentado a sua medicação?

A. *Captopril.*
B. *Losartana.*
C. *Metoprolol.*
D. *Minoxidil.*
E. *Nifedipino.*

Resposta correta = C. O perfil de efeitos adversos dos β-bloqueadores como o *metoprolol* é caracterizado pela interferência no desempenho sexual e pela redução da tolerância ao exercício. Nenhum dos outros fármacos é capaz de produzir essa combinação de efeitos adversos.

17.5 Um homem de 40 anos foi diagnosticado recentemente com hipertensão devido a leituras de pressão de 163/102 e 165/100 mmHg. Ele tem diabetes bem controlada com hipoglicemiante oral. Qual(is) dos seguintes fármacos é o melhor para iniciar o tratamento da hipertensão neste paciente?

A. *Felodipino.*
B. *Furosemida.*
C. *Lisinopril.*
D. *Lisinopril* e *hidroclorotiazida.*
E. *Metoprolol.*

Resposta correta = D. O tratamento com dois fármacos diferentes é preferido porque a pressão arterial sistólica está mais de 20 mmHg acima do desejado (a diastólica está 10 mmHg acima do desejado). Como o paciente é diabético, ele tem uma indicação para um IECA ou BRA.

17.6 Uma mulher branca de 60 anos não alcançou sua pressão arterial desejada após 1 mês de tratamento com dose baixa de *lisinopril*. Todos os seguintes fármacos são apropriados para o passo seguinte na sua medicação anti-hipertensiva, EXCETO:

A. Aumentar a dosagem de *lisinopril*.
B. Acrescentar um diurético.
C. Acrescentar um BCC.
D. Acrescentar um BRA.

Resposta correta = D. Aumentar a dosagem de *lisinopril* ou acrescentar um segundo fármaco de classe diferente (como um BCC ou diurético) deve ser o passo apropriado para controlar a pressão arterial. Acrescentar um BRA como segunda medicação não é recomendado. Os BRAs têm mecanismo de ação similar ao dos IECAs, e a associação aumenta o risco de efeitos adversos.

17.7 Uma paciente volta ao consultório para monitoração de rotina 3 meses após a modificação do tratamento anti-hipertensivo. O exame laboratorial revela aumento do potássio sérico. Qual dos seguintes fármacos é responsável, provavelmente, por essa hiperpotassemia?

A. *Clortalidona.*
B. *Clonidina.*
C. *Furosemida.*
D. *Losartana.*
E. *Nifedipino.*

Resposta correta = D. *Losartana*, um BRA, pode causar aumento no potássio sérico, como os IECAs. *Furosemida* e *clortalidona* podem causar diminuição no potássio sérico. *Nifedipina* e *clonidina* não afetam os níveis de potássio.

17.8 Uma paciente de 58 anos revela que interrompeu recentemente sua medicação contra hipertensão por causa do inchaço dos seus pés logo após o início do tratamento. Qual dos seguintes fármacos é mais provavelmente o causador do edema periférico?

A. *Atenolol.*
B. *Clonidina.*
C. *Felodipino.*
D. *Hidralazina.*
E. *Prazosina.*

Resposta correta = C. Edema periférico é um dos efeitos adversos mais comuns dos BCCs Nenhum dos demais fármacos causa edema periférico comumente.

booksmedicos.org

17.9 Qual dos seguintes fármacos é uma escolha apropriada contra hipertensão durante a gestação?

A. *Alisquireno.*
B. *Fosinopril.*
C. *Hidralazina.*
D. *Valsartana.*

Resposta correta = C. A *hidralazina* é uma escolha apropriada para a paciente grávida hipertensa. IECAs, BRA e o inibidor direto da renina, *aliquireno*, são todos contraindicados na gestante devido ao potencial de lesão fetal.

17.10 Um homem de 50 anos tem hipertensão recém-diagnosticada. Suas comorbidades incluem diabetes e hepatite C crônica com insuficiência hepática moderada. Ele precisa de dois fármacos para o tratamento inicial da sua hipertensão. Qual dos seguintes fármacos deve ser prescrito em associação com um diurético tiazídico?

A. *Lisinopril.*
B. *Espironolactona.*
C. *Fosinopril.*
D. *Furosemida.*
E. *Hidralazina.*

Resposta correta = A. Como o paciente em questão tem diabetes, há indicação para um IECA ou BRA para o tratamento da sua hipertensão e prevenção da nefropatia diabética. Contudo, a maioria dos IECAs sofre conversão hepática a metabólitos ativos; assim, sua insuficiência hepática é motivo de preocupação. Como *lisinopril* é um dos dois IECAs que não sofre conversão hepática a metabólito ativo, ele é a melhor escolha. *Fosinopril* é o único IECA que não é eliminado primariamente pelos rins, mas sofre conversão hepática. Um diurético adicional, como a *espironolactona* ou o *furosemida*, não é indicado. O paciente não tem indicação para a *hidralazina*.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 18

# Diuréticos

Jason Powell

## I. RESUMO

Diuréticos são fármacos que aumentam o volume de urina excretado. A maioria dos diuréticos são inibidores dos transportadores renais de íons e diminuem a reabsorção de $Na^+$ em diferentes partes do néfron. Como resultado, os íons $Na^+$ e outros, como o $Cl^-$, entram na urina em quantidades maiores do que a quantidade normal juntamente com água, que é carregada passivamente para manter o equilíbrio osmótico. Assim, os diuréticos aumentam o volume de urina e frequentemente alteram seu pH, bem como a composição iônica da urina e do sangue. A eficácia diurética das diferentes classes varia consideravelmente, com o aumento da secreção de $Na^+$ variando de menos de 2% para os diuréticos fracos, poupadores de potássio, até mais de 20% para os potentes diuréticos de alça. Além dos inibidores do transporte de íons, outros tipos de diuréticos incluem os osmóticos, os antagonistas da aldosterona e os inibidores da anidrase carbônica. Os diuréticos são usados mais comumente para o manejo da retenção anormal de líquido (edema) ou para o controle da hipertensão. Neste capítulo, os diuréticos (Fig. 18.1) são discutidos de acordo com sua frequência de uso.

| DIURÉTICOS TIAZÍDICOS |
|---|
| *Clorotiazida* |
| *Clortalidona* |
| *Hidroclorotiazida* |
| *Indapamida* |
| *Metolazona* |
| **DIURÉTICOS DE ALÇA** |
| *Ácido etacrínico* |
| *Bumetanida* |
| *Furosemida* |
| *Torsemida* |
| **DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO** |
| *Amilorida* |
| *Eplerenona* |
| *Espironolactona* |
| *Triantereno* |
| **INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA** |
| *Acetazolamida* |
| **DIURÉTICOS OSMÓTICOS** |
| *Manitol* |
| *Ureia* |

**Figura 18.1**
Resumo dos diuréticos.

## II. REGULAÇÃO NORMAL DOS LÍQUIDOS E ELETRÓLITOS PELOS RINS

Aproximadamente de 16 a 20% do plasma sanguíneo que chega aos rins é filtrado dos capilares glomerulares para o interior das cápsulas de Bowman. O filtrado, embora normalmente livre de proteínas e células do sangue, contém a maioria dos componentes plasmáticos de baixa massa molecular em concentração aproximadamente igual à do plasma. Isso inclui glicose, bicarbonato de sódio, aminoácidos e outros solutos orgânicos, bem como eletrólitos, entre eles $Na^+$, $K^+$ e $Cl^-$. Os rins regulam a composição iônica e o volume de urina por reabsorção ativa ou secreção de íons e/ou reabsorção passiva de água em cinco zonas funcionais ao longo do néfron: 1) túbulo contorcido proximal, 2) ramo descendente da alça de Henle, 3) ramo ascendente da alça de Henle, 4) túbulo contorcido distal e 5) túbulo e ducto coletor (Fig. 18.2).

booksmedicos.org

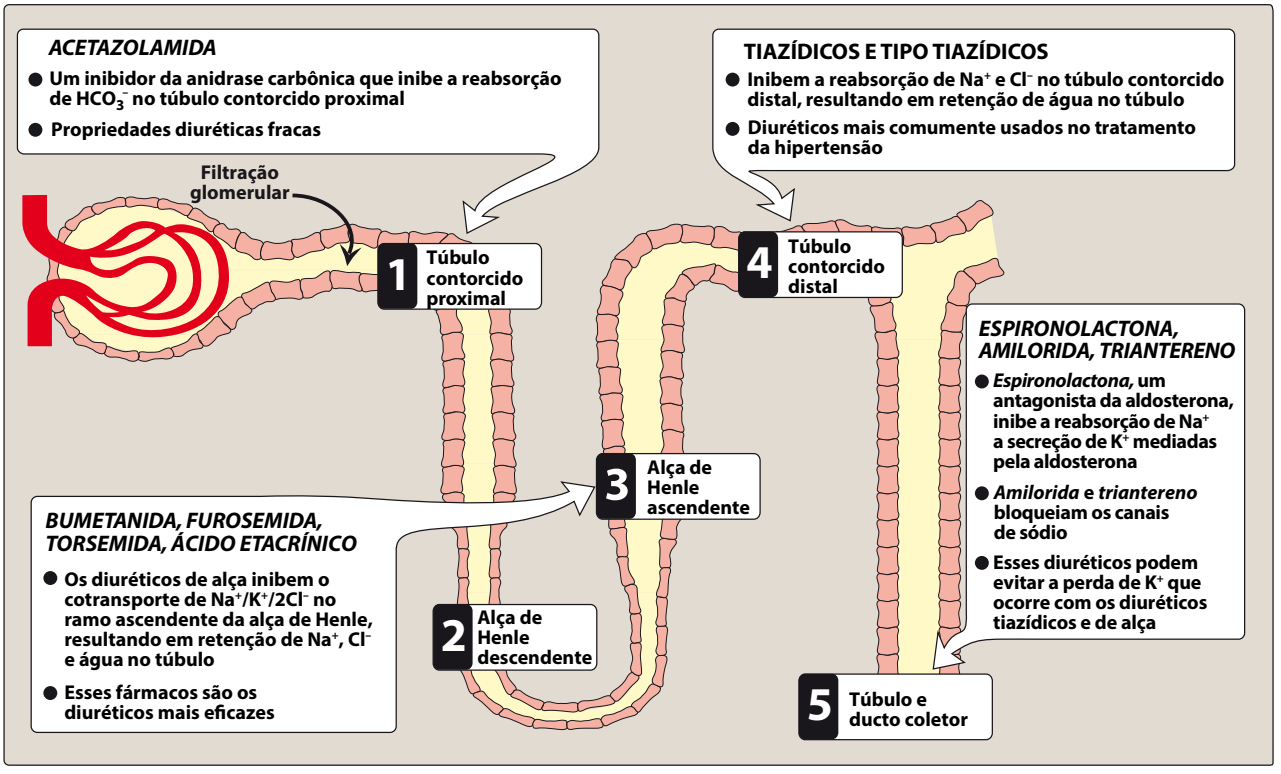



**Figura 18.2**

Localizações principais de trocas de íons e água no néfron, mostrando os locais de ação dos diuréticos.

## A. Túbulo contorcido proximal

No túbulo contorcido proximal, localizado no córtex renal, praticamente toda glicose, bicarbonato, aminoácidos e outros metabólitos são reabsorvidos. Aproximadamente dois terços do $Na^+$ também são reabsorvidos. O cloreto entra no lúmen do túbulo em troca de um ânion, por exemplo, o oxalato, bem como de forma paracelular através do lúmen. A água segue passivamente, do lúmen para o sangue, para manter o equilíbrio osmolar. Se não fosse a reabsorção extensa de solutos e água no túbulo proximal, o organismo dos mamíferos rapidamente se tornaria desidratado e não conseguiria manter sua osmolaridade normal. O $Na^+$ reabsorvido é bombeado para o interstício pela bomba $Na^+/K^+$-adenosina trifosfatase (ATPase), mantendo, assim, os níveis normais de $Na^+$ e $K^+$ na célula. A anidrase carbônica na membrana luminal e no citoplasma das células do túbulo proximal modula a reabsorção de bicarbonato.

O túbulo proximal é o local dos sistemas de secreção de ácidos e bases orgânicos (Fig. 18.3). O sistema secretor de ácidos orgânicos, localizado no terço médio do túbulo proximal, secreta uma variedade de ácidos orgânicos, como o ácido úrico, alguns antimicrobianos e diuréticos, do leito sanguíneo para o lúmen do túbulo proximal. A maioria dos diuréticos entra no líquido tubular por esse sistema. O sistema secretor de ácidos orgânicos é saturável, e os diuréticos da corrente sanguínea competem com os ácidos orgânicos endógenos, como o ácido úrico, pela transferência. Inúmeras outras interações também podem ocorrer. Por exemplo, a *probenecida* interfere na secreção de *penicilina*. O

booksmedicos.org

sistema secretor de bases orgânicas, localizado nos segmentos superior e médio do túbulo proximal, é responsável pela secreção de creatinina e colina.

### B. Ramo descendente da alça de Henle

O filtrado remanescente, que é isotônico, avança para o ramo descendente da alça de Henle e entra na parte medular dos rins. A osmolaridade aumenta ao longo do ramo descendente da alça de Henle, em decorrência do mecanismo de contracorrente, que é responsável pela reabsorção de água. Isso resulta em um líquido tubular com uma concentração de sal triplicada. Os diuréticos osmóticos exercem parte de sua ação nessa região.

### C. Ramo ascendente da alça de Henle

As células do epitélio tubular ascendente são únicas na condição de impermeáveis à água. A reabsorção ativa de $Na^+$, $K^+$ e $Cl^-$ é mediada por um cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$. $Mg^{2+}$ e $Ca^{2+}$ entram no líquido intersticial pela via paracelular. A alça ascendente é, portanto, uma região de diluição do néfron. Aproximadamente de 25 a 30% do cloreto de sódio tubular volta para o líquido intersticial, auxiliando, dessa forma, a manutenção da osmolaridade elevada. Como o ramo ascendente da alça de Henle é o principal local de reabsorção de sal, fármacos que afetam esse local, como os diuréticos de alça (Figura 18.2), têm o maior efeito diurético.

### D. Túbulo contorcido distal

As células do túbulo contorcido distal também são impermeáveis à água. Aproximadamente 10% do cloreto de sódio filtrado é reabsorvido por meio de transporte de $Na^+/Cl^-$, que é sensível aos diuréticos tiazídicos. A reabsorção de cálcio é mediada pela passagem através de um canal e, então, ele é transportado por trocador $Na^+/Ca^{2+}$ para o líquido intersticial. Portanto, esse mecanismo difere daquele da alça de Henle. Adicionalmente, a excreção de $Ca^{2+}$ é regulada pelo hormônio da paratireoide nesse ramo do túbulo.

### E. Túbulo e ducto coletor

As células principais do túbulo e do ducto coletor são responsáveis pelo transporte de $Na^+$, $K^+$ e água, e as células intercaladas são responsáveis pela secreção de $H^+$. O sódio entra nas células principais através de canais (canais de sódio epiteliais) que são inibidos por *amilorida* e *triantereno*. Uma vez no interior da célula, a reabsorção do $Na^+$ depende de $Na^+/K^+$-ATPase para ser transportado ao sangue. Receptores de aldosterona nas células principais influenciam a reabsorção de $Na^+$ e a secreção de $K^+$. A aldosterona aumenta a síntese de canais de sódio e da bomba $Na^+/K^+$-ATPase, o que aumenta a reabsorção de $Na^+$, quando combinado. Os receptores do hormônio antidiurético (HAD ou vasopressina) promovem a reabsorção de água dos túbulos e ductos coletores (Fig. 18.3).

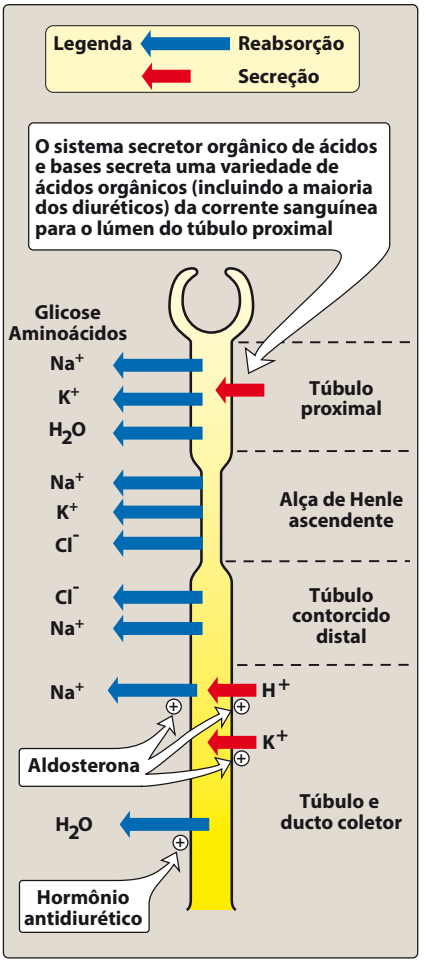



**Figura 18.3**
Locais de transporte de solutos e água ao longo do néfron.

## III. TIAZÍDICOS E CORRELATOS

Os tiazídicos são os diuréticos mais amplamente utilizados. Eles são derivados das sulfonamidas. Todos os tiazídicos afetam o túbulo contorcido distal, e todos apresentam efeito diurético máximo semelhante, diferindo somente em

booksmedicos.org

potência. Os tiazídicos são algumas vezes denominadas diuréticos de teto baixo, pois o aumento da dosagem, acima da dose terapêutica normal, não promove resposta diurética adicional.

## A. Tiazídicos

A *clorotiazida* foi o primeiro diurético ativo por via oral capaz de tratar o edema grave da cirrose e da insuficiência cardíaca com efeitos adversos mínimos. Suas propriedades são representativas do grupo dos tiazídicos, embora a *hidroclorotiazida* e a *clortalidona* sejam usadas mais comumente agora. A *hidroclorotiazida* é mais potente; assim, a dose necessária é consideravelmente menor do que a da *clortiazida,* mas as eficácias são comparáveis. Em todos os demais aspectos, a *hidroclorotiazida* assemelha-se à *clorotiazida*. (Nota: *clorotiazida, indapamida* e *metolazona* são referidas como diuréticos do tipo tiazídico, pois contêm resíduos sulfonamidas na sua estrutura química, e seu mecanismo de ação é semelhante. Todavia, esses fármacos não são tiazídicos verdadeiros.)

1. **Mecanismo de ação:** Os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos atuam principalmente na região cortical da alça ascendente de Henle e no túbulo contorcido distal, diminuindo a reabsorção de $Na^+$, aparentemente pela inibição de um cotransportador de $Na^+/Cl^-$ na membrana luminal dos túbulos (Fig. 18.2). Eles têm efeito menor no túbulo proximal. Como resultado, esses fármacos aumentam a concentração de $Na^+$ e $Cl^-$ no líquido tubular. (Nota: como o local de ação dos derivados tiazídicos é a membrana luminal, esses fármacos precisam ser excretados para o lúmen tubular para serem eficazes. Portanto, quando a função renal está diminuída, os diuréticos tiazídicos perdem eficácia.) A eficácia desses diuréticos pode diminuir com o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como a *indometacina,* que inibe a produção de prostaglandinas renais, reduzindo, assim, o fluxo de sangue nos rins.

2. **Ações:**

   a. **Aumento da excreção de $Na^+$ e $Cl^-$:** Os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos causam diurese com aumento da excreção de $Na^+$ e $Cl^-$, que pode resultar na excreção de urina hiperosmolar (concentrada). Esse último efeito é singular, pois é improvável que as outras classes de diuréticos produzam urina hiperosmolar. A ação diurética não é afetada pelo estado ácido-base do organismo, nem a *hidroclorotiazida* altera o equilíbrio ácido-base do sangue. A Figura 18.4 mostra as alterações relativas na composição iônica da urina com os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos.

   b. **Perda de $K^+$:** Como os tiazídicos aumentam o $Na^+$ no filtrado, que chega ao túbulo distal, mais $K^+$ também é trocado por $Na^+$; com o uso prolongado desses fármacos, ocorre perda contínua de $K^+$ do organismo. Assim, o $K^+$ sérico deve ser medido periodicamente (com frequência no início do tratamento) para evitar a hipopotassemia.

   c. **Perda de $Mg^{2+}$:** No uso crônico de diuréticos tiazídicos pode ocorrer deficiência de magnésio, exigindo suplementação, particularmente nos idosos. O mecanismo da magnesiúria não é compreendido.

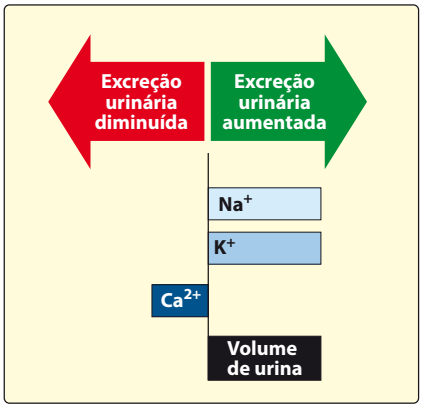



**Figura 18.4**

Mudanças relativas na composição da urina induzidas pelos diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos.

booksmedicos.org

**d. Diminuição da excreção urinária de cálcio:** Os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos diminuem o conteúdo de $Ca^{2+}$ na urina, promovendo sua reabsorção no túbulo contorcido distal, onde o hormônio paratireóideo regula a reabsorção. Esse efeito contrasta com os diuréticos de alça, que aumentam a concentração de $Ca^{2+}$ na urina. (Nota: evidências epidemiológicas sugerem que o uso de tiazídicos preserva a densidade mineral óssea nas costelas e na coluna vertebral e pode reduzir o risco de fraturas.)

**e. Redução da resistência vascular periférica:** Ocorre redução inicial na pressão arterial em resposta à diminuição do volume sanguíneo e, com isso, a diminuição do débito cardíaco. Com o tratamento contínuo, ocorre recuperação do volume. Todavia, o efeito anti-hipertensivo continua, resultando na diminuição da resistência vascular periférica, causada pelo relaxamento do músculo liso arteriolar. A maneira como esses fármacos induzem vasodilatação ainda é desconhecida.

**3. Usos terapêuticos:**

**a. Hipertensão:** Clinicamente, os tiazídicos são a principal medicação anti-hipertensiva, pois são baratos, fáceis de administrar e bem tolerados. Eles são eficazes na redução da pressão arterial na maioria dos pacientes com hipertensão leve e moderada. A pressão arterial pode ser mantida com uma dose diária de tiazídico, que causa redução da resistência periférica sem ter maior efeito diurético. Alguns pacientes podem continuar por anos usando apenas os tiazídicos; contudo, para controlar a pressão arterial (ver Cap. 17), vários deles podem precisar de medicação adicional, como bloqueador adrenérgico, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IEIECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). (Nota: as ações anti-hipertensivas dos IECAs aumentam quando são usadas em associação aos tiazídicos.)

**b. Insuficiência cardíaca:** Os diuréticos de alça (não os tiazídicos) são os diuréticos de escolha para reduzir o volume extracelular na insuficiência cardíaca. Contudo, os diuréticos tiazídicos podem ser acrescentados se for necessária diurese adicional. Quando usados em combinação, os tiazídicos devem ser administrados 30 minutos antes dos diuréticos de alça, para permitir que alcancem o local de ação e produzam efeito.

**c. Hipercalciúria:** Os tiazídicos podem ser úteis no tratamento da hipercalciúria idiopática, pois inibem a excreção urinária de $Ca^{2+}$. Isso é particularmente benéfico para pacientes com cálculos de oxalato de cálcio no trato urinário.

**d. Diabetes insípido:** Os tiazídicos têm a capacidade única de produzir urina hiperosmolar. Eles podem substituir o HAD no tratamento de pacientes com diabetes insípido nefrogênico. O volume de urina de tais indivíduos pode cair de 11 L/dia para aproximadamente 3 L/dia, quando tratados com o fármaco.

**4. Farmacocinética:** Os tiazídicos são eficazes por via oral. A maioria dos tiazídicos leva de 1 a 3 semanas para reduzir de modo estável a pressão arterial e tem meia-vida prolongada. Todos os tiazídicos são secretados pelo sistema secretor de ácido orgânico renal (Fig. 18.3).

booksmedicos.org

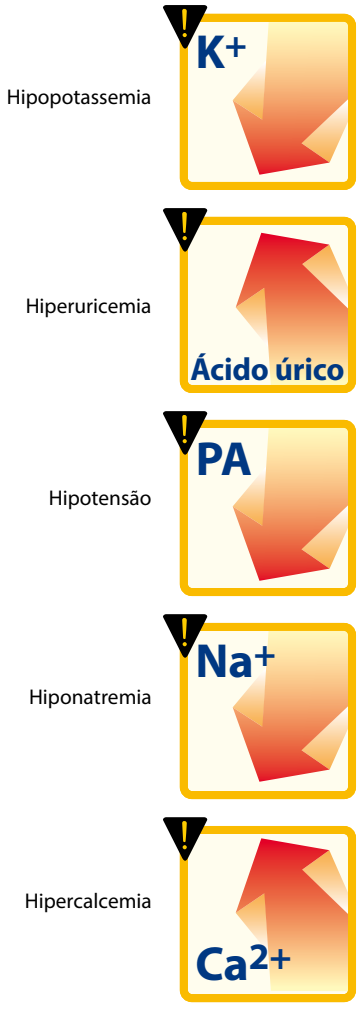



**Figura 18.5**

Resumo de alguns efeitos adversos observados comumente com os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos.
PA, pressão arterial.

5. **Efeitos adversos:** Envolvem principalmente problemas no equilíbrio hidreletrolítico.

   a. **Depleção de potássio:** Hipopotassemia é o problema mais frequente com os diuréticos tiazídicos e pode predispor pacientes sob tratamento com *digoxina* a arritmias ventriculares (Fig. 18.5). Frequentemente, o $K^+$ pode ser suprido por medidas dietéticas, como o aumento da ingestão de frutas cítricas, bananas e ameixas. Em alguns casos, pode ser necessária a suplementação de $K^+$. Os tiazídicos diminuem o volume intravascular, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento da aldosterona contribui significativamente para as perdas urinárias de $K^+$. Sob essas circunstâncias, a deficiência de $K^+$ pode ser superada com *espironolactona*, que interfere na ação da aldosterona, ou com a administração de *triantereno* ou *amilorida*, que atuam retendo $K^+$. Dietas pobres em sódio abrandam a depleção de potássio causada pelos diuréticos tiazídicos.

   b. **Hiponatremia:** Hiponatremia pode se desenvolver devido à elevação de HAD, resultante da hipovolemia, bem como devido à diminuição da capacidade diluidora do rim e ao aumento da sede. Limitar a ingestão de água e reduzir a dose do diurético pode evitar a hiponatremia.

   c. **Hiperuricemia:** Os tiazídicos aumentam o ácido úrico sérico, diminuindo a quantidade de ácido excretado pelo sistema secretor de ácido orgânico. Sendo insolúvel, o ácido úrico deposita nas articulações e pode causar ataque de gota em indivíduos predispostos. Portanto, os tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com gota ou níveis elevados de ácido úrico.

   d. **Diminuição de volume:** Pode causar hipotensão ortostática ou tonturas leves.

   e. **Hipercalcemia:** Os tiazídicos inibem a secreção de $Ca^{2+}$, algumas vezes levando à hipercalcemia (elevação dos níveis de $Ca^{2+}$ no sangue).

   f. **Hiperglicemia:** O tratamento com tiazídicos pode causar intolerância à glicose, possivelmente devido ao impedimento de liberação de insulina e de captação da glicose pelos tecidos. Novos casos de diabetes foram registrados mais seguidamente com os tiazídicos do que com qualquer outro anti-hipertensivo. Pacientes diabéticos e que tomam tiazídicos devem monitorar a glicemia para avaliar a necessidade de ajuste no tratamento do diabetes.

## B. Diuréticos tipo tiazídicos

Esses compostos são desprovidos de estrutura tiazídica, mas, como os tiazídicos, apresentam grupo sulfonamídico não substituído e por isso compartilham seu mecanismo de ação. Os usos terapêuticos e o perfil de efeitos adversos são similares aos dos tiazídicos.

1. **Clortalidona:** A *clortalidona* é um derivado não tiazídico que se comporta farmacologicamente como a *hidroclorotiazida*. Ela tem

booksmedicos.org

duração de ação longa e, por isso, frequentemente é usada uma vez ao dia, no tratamento da hipertensão.

2. **Metolazona:** A metolazona é mais potente do que os tiazídicos e, diferentemente deles, causa excreção de $Na^+$ na insuficiência renal avançada.

3. **Indapamida:** A indapamida é um diurético não tiazídico lipossolúvel que apresenta duração de ação prolongada. Em doses baixas, ela apresenta ação anti-hipertensiva significativa com efeitos diuréticos mínimos. A *indapamida* é biotransformada e excretada pelo trato gastrintestinal (TGI) e pelos rins. Assim, ela é menos propensa a acumular-se em pacientes com insuficiência renal e pode ser útil no seu tratamento.

## IV. DIURÉTICOS DE ALÇA OU POTENTES

*Bumetanida*, *furosemida*, *torsemida* e ácido etacrínico têm sua ação diurética principal no ramo ascendente da alça de Henle (Fig. 18.2). Entre todos os diuréticos, esses fármacos apresentam a maior eficácia na mobilização de $Na^+$ e $Cl^-$ do organismo. Eles produzem quantidade de urina abundante. A *furosemida* é a mais usada do grupo. *Bumetanida* e *torsemida* são muito mais potentes do que a *furosemida*, e o seu uso está aumentando. O ácido etacrínico é raramente usado, devido ao perfil dos efeitos adversos.

### A. Bumetanida, furosemida, torsemida e ácido etacrínico

1. **Mecanismo de ação:** Os diuréticos de alça inibem o cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ na membrana luminal, no ramo ascendente da alça de Henle. Dessa forma, a reabsorção desses íons diminui. Esses fármacos têm o maior efeito diurético entre todos os diuréticos, pois o ramo ascendente é responsável pela reabsorção de 25 a 30% do NaCl filtrado, e os locais a jusante não conseguem compensar o aumento da carga de $Na^+$.

2. **Ações:** Os diuréticos de alça atuam rapidamente, mesmo em pacientes com função renal diminuída ou que não responderam a outros diuréticos. As alterações na composição da urina induzidas pelos diuréticos de alça são mostradas na Figura 18.6. (Nota: ao contrário do tiazídicos, os diuréticos de alça aumentam o conteúdo de $Ca^{2+}$ da urina. Em pacientes com concentrações séricas de $Ca^{2+}$ normais, não ocorre hipocalcemia, pois o $Ca^{2+}$ é reabsorvido no túbulo contorcido distal.) Os diuréticos de alça podem aumentar o fluxo de sangue nos rins, possivelmente pelo aumento da síntese de prostaglandinas. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas nos rins e podem diminuir a ação diurética dos diuréticos de alça.

3. **Usos terapêuticos:** Os diuréticos de alça são os fármacos de escolha para reduzir edema pulmonar agudo e edema periférico agudo ou crônico causado por insuficiência cardíaca ou renal. Devido ao seu rápido início de ação, particularmente quando administrados por via intravenosa (IV), esses fármacos são úteis nas situações de emergência, como edema pulmonar agudo. Os diuréticos de alça (acompanhados de hidratação) são úteis no tratamento da

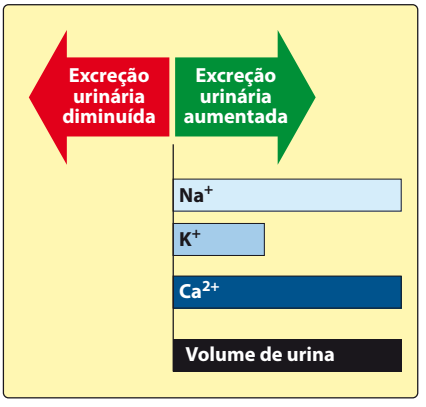



**Figura 18.6**
Mudanças relativas na composição da urina induzidas pelos diuréticos de alça.

booksmedicos.org




**Figura 18.7**

Resumo de alguns dos efeitos adversos observados comumente com os diuréticos de alça.
PA, pressão arterial.

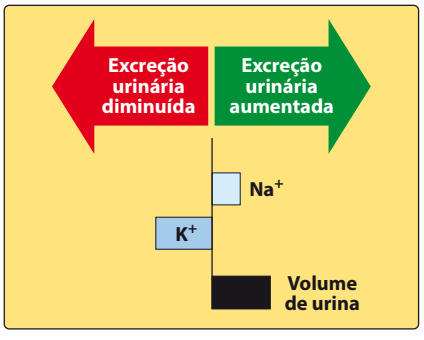



**Figura 18.8**

Mudanças relativas na composição da urina induzidas pelos diuréticos poupadores de potássio.

hipercalcemia, pois estimulam a excreção tubular de $Ca^{2+}$. Eles também são úteis no tratamento da hiperpotassemia.

4. **Farmacocinética:** Os diuréticos de alça são administrados por via oral ou parenteral. Sua duração de ação é relativamente curta (2-4 horas), permitindo aos pacientes prever a janela da diurese. Eles são secretados na urina.

5. **Efeitos adversos:** A Figura 18.7 resume os efeitos adversos dos diuréticos de alça.

   a. **Ototoxicidade:** Pode ocorrer perda auditiva permanente ou reversível com os diuréticos de alça, particularmente se forem usados com outros fármacos ototóxicos (p. ex., antimicrobianos aminoglicosídeos). O *ácido etacrínico* é o fármaco mais propenso a causar surdez. Embora menos comum, a função vestibular também pode ser afetada, induzindo vertigens.

   b. **Hiperuricemia:** A *furosemida* e o ácido etacrínico competem com o ácido úrico pelos sistemas secretores renais, bloqueando, assim, sua secreção e, dessa forma, causando ou agravando os ataques de gota.

   c. **Hipovolemia aguda:** Os diuréticos de alça causam redução rápida e grave do volume sanguíneo, com possibilidade de hipotensão, choque e arritmias cardíacas.

   d. **Depleção de potássio:** A elevada oferta de $Na^+$ no túbulo coletor resulta no aumento da troca tubular de $Na^+$ por $K^+$, com a possibilidade de indução de hipopotassemia. A perda de $K^+$ das células na troca por $H^+$ leva à alcalose com hipopotassemia. O uso de diuréticos poupadores de potássio ou a suplementação de $K^+$ pode prevenir o desenvolvimento de hipopotassemia.

   e. **Hipomagnesemia:** O uso crônico de diuréticos de alça combinado com ingestão reduzida de $Mg^{2+}$ pode levar à hipomagnesemia, em particular nos idosos. Isso pode ser corrigido por suplementação oral.

## V. DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Os diuréticos poupadores de potássio atuam no túbulo coletor inibindo a reabsorção de $Na^+$ e a excreção de $K^+$ (Fig. 18.8). O principal uso dos poupadores de potássio é no tratamento da hipertensão (mais frequente em associação com um tiazídico) e da insuficiência cardíaca (antagonistas da aldosterona). É extremamente importante que os níveis de potássio sejam monitorados atentamente em pacientes tratados com diuréticos poupadores de potássio. Esses diuréticos devem ser evitados em pacientes com disfunção renal devido ao aumento do risco de hiperpotassemia. Nesta classe, há fármacos com dois mecanismos de ação distintos: os antagonistas da aldosterona e os bloqueadores dos canais de sódio.

### A. Antagonistas da aldosterona: espironolactona e eplerenona

1. **Mecanismo de ação:** A *espironolactona* é um esteroide sintético que antagoniza a aldosterona no receptor intracelular citoplasmático, inativando o complexo espironolactona-receptor. Ele impede a

booksmedicos.org

translocação do complexo receptor para o núcleo da célula-alvo, bloqueando a produção de proteínas mediadoras que normalmente estimulam os locais de troca $Na^+/K^+$ do túbulo coletor. Assim, a falta de proteínas mediadoras evita a reabsorção de $Na^+$ e, por consequência, a secreção de $K^+$ e $H^+$. *Eplerenona* é outro antagonista do receptor da aldosterona que tem ações comparáveis às da *espironolactona*, embora possa ter menos efeitos endócrinos do que a *espironolactona.*

2. **Ações:** Na maioria dos estados edematosos, os níveis sanguíneos de aldosterona são elevados, o que colabora na retenção de $Na^+$. A *espironolactona* antagoniza a atividade da aldosterona, resultando em retenção de $K^+$ e excreção de $Na^+$ (Fig. 18.8). À semelhança dos tiazídicos e dos diuréticos de alça, os efeitos dos antagonistas da aldosterona podem ser reduzidos pela administração de AINEs.

3. **Usos terapêuticos:**

   a. **Diurético:** Embora os antagonistas da aldosterona tenham uma baixa eficácia na mobilização de $Na^+$ do organismo em comparação com os outros diuréticos, eles têm a útil propriedade de causar retenção de $K^+$. Esses diuréticos frequentemente são administrados junto com um diurético tiazídico ou de alça, para evitar a excreção de $K^+$, que, de outra forma, ocorre com esses fármacos. Como esses diuréticos atuam por um mecanismo nas porções finais dos rins, eles podem potencializar os efeitos de diuréticos que atuam mais proximalmente. *Espironolactona* é o diurético de escolha em pacientes com cirrose hepática, pois o edema em tais pacientes é causado por hiperaldosteronismo secundário.

   b. **Hiperaldosteronismo secundário:** A *espironolactona* é particularmente eficaz em situações clínicas associadas com hiperaldosteronismo secundário, como a cirrose hepática e a síndrome nefrótica. Em contraste, nos pacientes que não apresentam níveis circulantes de aldosterona significativos, como aqueles com doença de Addison (insuficiência suprarrenal primária), não ocorre efeito diurético com o uso desse fármaco.

   c. **Insuficiência cardíaca:** Os antagonistas da aldosterona previnem o remodelamento que ocorre como compensação na insuficiência cardíaca progressiva. O uso desses fármacos diminui a mortalidade associada com a insuficiência cardíaca, particularmente naqueles pacientes com fração de ejeção reduzida.

   d. **Hipertensão resistente:** Essa condição, definida pelo uso de três ou mais medicações sem alcançar a pressão arterial-alvo, com frequência responde bem ao antagonistas da aldosterona. Esse efeito pode ser visto em todos, com ou sem níveis de aldosterona elevados.

   e. **Ascites:** O acúmulo de líquidos na cavidade abdominal (ascite) é uma complicação comum da cirrose hepática. A *espironolactona* é eficaz nessa condição.

booksmedicos.org

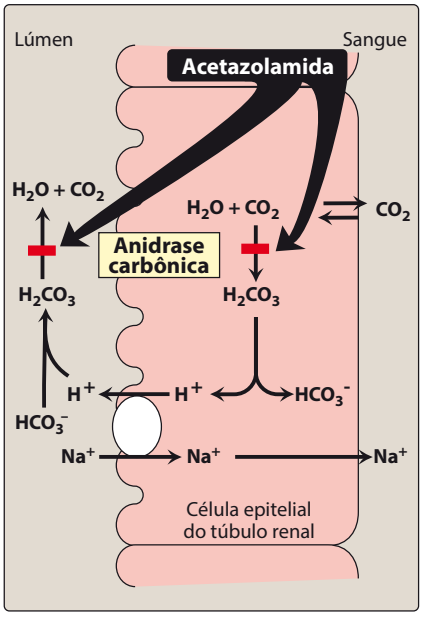



**Figura 18.9**

Papel da anidrase carbônica na retenção de sódio pelas células epiteliais do túbulo renal.

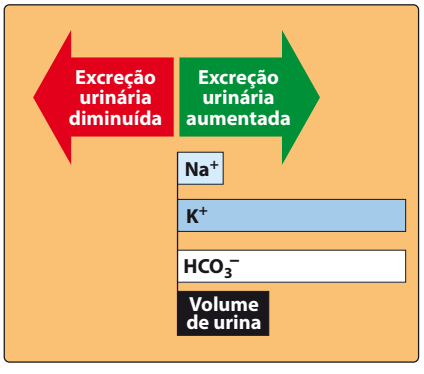



**Figura 18.10**

Mudanças relativas na composição da urina induzidas pela *acetazolamida*.

**f. Síndrome do ovário policístico:** A *espironolactona* com frequência é usada extrabula para o tratamento da síndrome do ovário policístico. Em dosagens elevadas, ela bloqueia o receptor de androgênio e inibe a síntese de esteroides, ajudando a parar os níveis elevados de androgênios encontrados nesse distúrbio.

4. **Farmacocinética:** Ambos, *espironolactona* e *eplerenona,* são absorvidos por via oral e ligados significativamente às proteínas plasmáticas. *Espironolactona* é extensamente biotransformada e convertida em vários metabólitos ativos. Os metabólitos, juntamente com o fármaco original, são os responsáveis pelos efeitos terapêuticos. A *espironolactona* é um inibidor potente da glicoproteína P, e a *eplerenona* é biotransformada pelo CYP3A4.

5. **Efeitos adversos:** A *espironolactona* pode causar distúrbios gástricos. Como a *espironolactona* se parece quimicamente com os esteroides sexuais, ela pode causar ginecomastia em pacientes homens e irregularidades menstruais em mulheres. Podem ocorrer hiperpotassemia, náuseas, letargia e confusão mental. Em doses baixas, ela pode ser usada cronicamente, com poucos efeitos adversos. Deve-se ter cautela ao usar os diuréticos poupadores de potássio com outras medicações que podem causar hiperpotassemia, como os IECAs e os suplementos de potássio.

### B. Triantereno e amilorida

O *triantereno* e a *amilorida* bloqueiam os canais de transporte de $Na^+$, resultando em diminuição na troca $Na^+/K^+$. Embora apresentem ação diurética poupadora de $K^+$ semelhante à dos antagonistas da aldosterona, sua capacidade de bloquear os locais de troca $Na^+/K^+$ no túbulo coletor não depende da presença de aldosterona. Assim como os antagonistas da aldosterona, estes fármacos não são diuréticos muito eficazes. Tanto o *triantereno* quanto a *amilorida* são comumente usados em associação a outros diuréticos, em geral devido à sua propriedade poupadora de potássio. De modo semelhante aos antagonistas da aldosterona, eles previnem a perda de $K^+$ que ocorre com os tiazídicos e os diuréticos de alça. Os efeitos adversos do *triantereno* incluem aumento do ácido úrico, cálculos renais e retenção de $K^+$.

## VI. INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA

A *acetazolamida* e outros inibidores da anidrase carbônica são usados com mais frequência por suas outras ações farmacológicas do que por seu efeito diurético, pois são muito menos eficazes do que os diuréticos tiazídicos ou de alça.

### A. Acetazolamida

1. **Mecanismo de ação:** A *acetazolamida* inibe a anidrase carbônica localizada intracelular (citoplasma) e na membrana apical do epitélio tubular proximal (Fig. 18.9). (Nota: a anidrase carbônica catalisa a reação entre $CO_2$ e $H_2O$, produzindo $H_2CO_3$, que ioniza espontaneamente em $H^+$ e $HCO_3^-$ [bicarbonato].) A diminuição na capacidade de troca $Na^+/H^+$ na presença de *acetazolamida* resulta

booksmedicos.org

em uma diurese leve. Além disso, o $HCO_3^-$ é retido no lúmen, com acentuada elevação no pH urinário. A perda de $HCO_3^-$ causa acidose metabólica hiperclorêmica e redução da eficácia diurética após alguns dias de tratamento. As mudanças na composição de eletrólitos urinários, induzidas pela *acetazolamida*, estão resumidas na Figura 18.10. A excreção de fosfato é aumentada por mecanismo desconhecido.

2. **Usos terapêuticos:**

   a. **Glaucoma:** A *acetazolamida* diminui a produção de humor aquoso e reduz a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, provavelmente bloqueando a anidrase carbônica no corpo ciliar do olho. Os inibidores da anidrase carbônica tópicos, como *dorzolamida* e *brinzolamida*, têm a vantagem de não causar efeitos sistêmicos.

   b. **Doença das montanhas:** A *acetazolamida* pode ser usada na profilaxia da doença aguda das montanhas. A *acetazolamida* previne fraqueza, falta de ar, tontura, náuseas e edemas cerebral e pulmonar característicos da síndrome.

3. **Farmacocinética:** A *acetazolamida* pode ser administrada por via oral ou IV. Cerca de 90% se liga a proteínas e é eliminada por via renal por secreção tubular ativa e reabsorção passiva.

4. **Efeitos adversos:** Podem ocorrer acidose metabólica (leve), depleção de potássio, formação de cálculos renais, sonolência e parestesia. O fármaco deve ser evitado em pacientes com cirrose hepática, pois pode levar à diminuição da excreção de $NH_4^+$.

## VII. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Inúmeras substâncias químicas hidrofílicas simples que são filtradas pelos glomérulos, como *manitol* e *ureia*, resultam em algum grau de diurese. Substâncias filtradas que sofrem pouca ou nenhuma reabsorção causam aumento do débito urinário. A presença dessas substâncias resulta em aumento da osmolaridade do líquido tubular e evita a reabsorção adicional de água, resultando em diurese osmótica. Somente uma pequena quantidade de sal adicional é excretada. Como os diuréticos osmóticos são usados para aumentar a excreção de água, em vez de $Na^+$, eles não são úteis no tratamento de condições nas quais ocorre retenção de $Na^+$. Eles são usados para manter o fluxo urinário após a ingestão de substâncias tóxicas agudas capazes de produzir insuficiência renal aguda. Os diuréticos osmóticos constituem o principal tratamento para pacientes com aumento de pressão intracraniana ou com insuficiência renal aguda devido a choque, toxicidade por drogas e traumatismo. A manutenção do fluxo urinário preserva a função renal em longo prazo e pode preservar o paciente da diálise. (Nota: o *manitol* não é absorvido quando é administrado por via oral; deve ser usado por via IV.) Os efeitos adversos incluem expansão da água extracelular e desidratação, bem como hipo ou hipernatremia. A expansão da água extracelular ocorre porque a presença de *manitol* no líquido extracelular retira água das células e causa hiponatremia até acontecer a diurese.

A Figura 18.11 resume as mudanças relativas na composição da urina induzidas por diuréticos.




**Figura 18.11**

Resumo das mudanças relativas na composição da urina causadas pelos diuréticos.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

18.1 Um idoso com história de doença cardíaca é trazido ao pronto-socorro com dificuldade respiratória. O exame revela edema pulmonar. Qual o tratamento indicado?

A. *Acetazolamida.*
B. *Clortalidona.*
C. *Furosemida.*
D. *Hidroclorotiazida.*
E. *Espironolactona.*

Resposta correta = C. Essa é uma situação potencialmente fatal. É importante administrar um diurético que reduza o acúmulo de líquidos nos pulmões e, dessa forma, melhore a oxigenação e a função cardíaca. Os diuréticos de alça são mais eficazes na remoção de grandes volumes de líquido do organismo e são o tratamento de escolha nessa situação. Nesse caso, a *furosemida* deve ser administrada por via IV. As demais opções são inadequadas.

18.2 Um grupo de estudantes planeja escalar uma montanha nos Andes. O que poderia ser adequado para prevenir a doença das montanhas?

A. Um diurético tiazídico, como a *hidroclorotiazida*.
B. Um anticolinérgico, como a *atropina*.
C. Um inibidor da anidrase carbônica, como a *acetazolamida*.
D. Um diurético de alça, como a *furosemida*.
E. Um bloqueador β, como o *metoprolol*.

Resposta correta = C. A *acetazolamida* deve ser usada profilaticamente durante vários dias antes de uma subida de mais de 3.000 metros. Esse tratamento previne problemas cerebrais e pulmonares associados com a síndrome, bem como outras dificuldades, como náusea.

18.3 Um homem alcoólatra desenvolveu cirrose hepática. Para controlar a ascite e o edema, qual fármaco deve ser prescrito?

A. *Acetazolamida.*
B. *Clortalidona.*
C. *Furosemida.*
D. *Hidroclorotiazida.*
E. *Espironolactona.*

Resposta correta = E. A *espironolactona* é muito eficaz no tratamento de edema hepático. Os pacientes com essa condição com frequência são resistentes à ação diurética dos diuréticos de alça, embora a associação com *espironolactona* possa ser benéfica. Os outros diuréticos não estão indicados.

18.4 Um homem de 55 anos com cálculos renais recebeu um diurético para diminuir a excreção de cálcio. Todavia, após algumas semanas, ele desenvolveu uma crise de gota. Que diurético ele estava recebendo?

A. *Furosemida.*
B. *Hidroclorotiazida.*
C. *Espironolactona.*
D. *Triantereno.*
E. *Ureia.*

Resposta correta = B. A *hidroclorotiazida* é eficaz em aumentar a reabsorção de cálcio e, assim, diminuir a quantidade de cálcio excretada e diminuir a formação de cálculos renais que contêm fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio. Entretanto, a *hidroclorotiazida* também pode inibir a excreção de ácido úrico e causar seu acúmulo, levando a uma crise de gota em alguns indivíduos. A *furosemida* aumenta a excreção de cálcio, e os diuréticos poupadores de $K^+$ (a *espironolactona* e o *triantereno*) não apresentam esse efeito.

18.5 Uma mulher de 75 anos com hipertensão está sendo tratada com um tiazídico. Sua pressão arterial responde e mostra 120/76 mmHg. Após vários meses de medicação, ela se queixa de estar cansada e fraca. O exame bioquímico do sangue indica valores baixos para qual componente?

A. Cálcio.
B. Glicose.
C. Potássio.
D. Sódio.
E. Ácido úrico.

Resposta correta = C. A hipopotassemia é um efeito adverso comum dos tiazídicos e causa fadiga e letargia nos pacientes. A suplementação com cloreto de potássio ou com alimentos ricos em $K^+$ corrige o problema. Alternativamente, pode-se adicionar um diurético poupador de potássio, como a *espironolactona*. Cálcio, ácido úrico e glicose normalmente são aumentados pelos diuréticos tiazídicos. A perda de sódio não enfraquece o paciente.

18.6 Qual dos seguintes diuréticos está contraindicado em um paciente com hiperpotassemia?

A. *Acetazolamida.*
B. *Clortalidona.*
C. *Clorotiazida.*
D. Ácido etacrínico.
E. *Espironolactona.*

Resposta correta = E. A *espironolactona* atua no túbulo coletor inibindo a reabsorção de $Na^+$ e a excreção de $K^+$. É extremamente importante que os pacientes tratados com qualquer um dos diuréticos poupadores de potássio tenham seus níveis de potássio cuidadosamente monitorados. A suplementação exógena de potássio em geral é suspensa quando se inicia o tratamento com diurético poupador de potássio, e a *espironolactona* é contraindicada em pacientes com hiperpotassemia. Os demais fármacos promovem a excreção de potássio.

booksmedicos.org

18.7 Qual dos seguintes fármacos deve ser evitado em um paciente com anamnese de reação anafilática grave às sulfonamidas?

A. *Amilorida.*
B. *Hidroclorotiazida.*
C. *Manitol.*
D. *Espironolactona.*
E. *Triantereno.*

Resposta correta = B. A *hidroclorotiazida*, como vários tiazídicos e tipo tiazídicos, contém a molécula de sulfa na sua estrutura. É importante evitar o uso em indivíduos com hipersensibilidade grave à medicação com sulfas. Contudo, pode ser usada com cautela naqueles com reação leve (menor) às sulfas.

18.8 Um paciente do sexo masculino é posto sob nova medicação e nota que seu peito está crescendo e sensível ao toque. Que medicação ele provavelmente está tomando?

A. *Clortalidona.*
B. *Furosemida.*
C. *Hidroclorotiazida.*
D. *Espironolactona.*
E. *Triantereno.*

Resposta correta = D. Uma das reações adversas da *espironolactona* é ginecomastia, devido a seus efeitos nos androgênios e progestogênios do organismo. A *eplerenona* pode ser uma alternativa adequada se o paciente necessita de um antagonista da aldosterona, mas sofre com ginecomastia.

18.9 Um paciente se apresenta ao pronto-socorro com cefaleia extrema. Após exame completo, o clínico conclui que a dor se deve ao aumento da pressão intracraniana. Qual diurético será o melhor para reduzir essa pressão?

A. *Acetazolamida*
B. *Indapamida.*
C. *Furosemida.*
D. *Hidroclorotiazida.*
E. *Manitol.*

Resposta correta = E. Os diuréticos osmóticos são o principal tratamento em pacientes com aumento de pressão intracraniana ou com insuficiência renal aguda decorrente de choque, toxicidade por drogas e traumatismo.

18.10 Qual diurético melhora a pressão arterial em hipertensão resistente ou naquela que vem sendo tratada com três medicamentos para pressão arterial, incluindo um diurético tiazídico ou tipo tiazídicos?

A. *Clortalidona.*
B. *Indapamida.*
C. *Furosemida.*
D. *Manitol.*
E. *Espironolactona.*

Resposta correta = E. A hipertensão resistente, definida pelo uso de três ou mais medicamentos sem alcançar a pressão arterial-alvo, com frequência responde bem aos antagonistas da aldosterona. Esse efeito pode ser visto em todos, com ou sem níveis de aldosterona elevados.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Insuficiência cardíaca

# 19

Shawn Anderson e Katherine Vogel Anderson

## I. RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma alteração complexa progressiva na qual o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para suprir as necessidades do organismo. Seus principais sintomas são dispneia, fadiga e retenção de líquido. A IC é decorrente de uma redução da capacidade do coração de encher-se de sangue e/ou de ejetá-lo de forma adequada. Com frequência a IC é acompanhada por aumento anormal do volume de sangue e de líquido intersticial. As causas subjacentes da IC incluem doença cardíaca aterosclerótica, infarto do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva, doença valvar cardíaca, miocardiopatia dilatada e doença cardíaca congênita.

### A. Papel dos mecanismos fisiológicos compensatórios na evolução da insuficiência cardíaca

A ativação crônica do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona está associada a remodelação do tecido cardíaco, perda de miócitos, hipertrofia e fibrose. Isso inicia a ativação neurumoral adicional, criando um círculo vicioso que, se permanecer sem tratamento, leva à morte.

### B. Objetivos da intervenção farmacológica na insuficiência cardíaca

Os objetivos do tratamento são aliviar os sintomas, tornar lenta a progressão da doença e aumentar a sobrevida. De acordo com esses objetivos, sete classes de fármacos se mostram eficazes: 1) inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), 2) bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), 3) antagonistas da aldosterona, 4) β-bloqueadores, 5) diuréticos, 6) vaso e venodilatadores diretos e 7) fármacos inotrópicos (Fig. 19.1). Dependendo da gravidade da IC e de fatores individuais do paciente, uma ou mais classes de fármacos são utilizadas. A intervenção farmacológica oferece os seguintes benefícios à IC: redução da carga de trabalho do miocárdio, diminuição do volume de líquido extracelular, melhora da contratilidade cardíaca e redução da velocidade de remodelamento cardíaco. O conhecimento da fisiologia da contração do músculo

| IECAs |
|---|
| *Captopril* |
| *Enalapril* |
| *Fosinopril* |
| *Lisinopril* |
| *Quinapril* |
| *Ramipril* |
| **BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA** |
| *Candesartana* |
| *Losartana* |
| *Telmisartana* |
| *Valsartana* |
| **ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA** |
| *Eplerenona* |
| *Espironolactona* |
| **β-BLOQUEADORES** |
| *Bisoprolol* |
| *Carvedilol* |
| *Metoprolol, succinato* |
| *Metoprolol, tartarato* |
| **DIURÉTICOS** |
| *Bumetanida* |
| *Furosemida* |
| *Metolazone* |
| *Torsemida* |

**Figura 19.1**

Resumo de fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca. IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina.
*(Continua)*

booksmedicos.org

| VASO- E VENODILATADORES DIRETOS |
| --- |
| *Dinitrato de isossorbida* |
| *Hidralazina* |
| *Hidralazina + dinitrato de isossorbida (CDF)* |
| **FÁRMACOS INOTRÓPICOS** |
| *Digoxina* |
| *Dobutamina* |
| *Milrinona* |

**Figura 19.1** *(Continuação)*
Resumo de fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca. CDF, combinação de doses fixas.

cardíaco é essencial para entender a resposta compensatória evocada pelo coração insuficiente, bem como para entender as ações dos fármacos usados no tratamento da IC.

## II. FISIOLOGIA DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

O miocárdio, como o músculo liso e o esquelético, responde à estimulação pela despolarização da membrana, a qual é seguida pelo encurtamento das proteínas contráteis e termina com relaxamento e retorno ao estado de repouso (repolarização). Os miócitos cardíacos são interconectados em grupos que respondem aos estímulos como unidade, contraindo juntos mesmo que uma única célula seja estimulada.

### A. Potencial de ação

Os miócitos cardíacos são excitáveis eletricamente e têm um ritmo intrínseco, espontâneo, gerado por células "marca-passo" localizadas nos nós atrioventricular (AV) e sinoatrial. Os miócitos cardíacos têm também um longo potencial de ação incomum, que pode ser dividido em cinco fases (0 a 4). A Figura 19.2 ilustra os principais íons que contribuem com a despolarização e a polarização dos miócitos cardíacos.

### B. Contração cardíaca

A força de contração do músculo cardíaco relaciona-se diretamente com a concentração de cálcio livre (não ligado) no citosol. Assim, fármacos que aumentam os níveis de cálcio intracelular (ou que aumentam a sensibilidade da maquinaria contrátil ao cálcio) aumentam a força de contração (efeito inotrópico). (Nota: os fármacos inotrópicos aumentam a contratilidade do coração por alterar direta ou indiretamente o mecanismo que controla a concentração de cálcio intracelular.) O manejo do cálcio pelos miócitos cardíacos é ilustrado na Figura 19.3.

### C. Resposta fisiológica compensatória na insuficiência cardíaca

O coração insuficiente evoca três mecanismos compensatórios principais para aumentar o débito cardíaco (Fig. 19.4). Embora inicialmente benéficas, essas alterações, ao final, resultam em comprometimento adicional da função cardíaca.

1. **Aumento da atividade simpática:** Os barorreceptores detectam a diminuição da pressão arterial e ativam o sistema nervoso simpático. Em uma tentativa de manter a perfusão dos tecidos, essa estimulação dos receptores β-adrenérgicos resulta em um aumento da frequência cardíaca e da força de contração do músculo cardíaco. Além disso, a vasoconstrição aumenta o retorno venoso e a pré-carga cardíaca. O aumento na pré-carga (estiramento no coração) aumenta o volume sistólico, que, por sua vez, aumenta o débito cardíaco. Essas respostas compensatórias aumentam o trabalho do coração, o que, em longo prazo, contribui para o declínio adicional na função cardíaca.

2. **Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona:** A queda no débito cardíaco diminui o fluxo sanguíneo aos rins, promove a liberação de renina e resulta no aumento da formação de angiotensina II e da liberação de aldosterona. Isso resulta no aumento da resistência periférica (pós-carga) e retenção de sódio e água.

booksmedicos.org

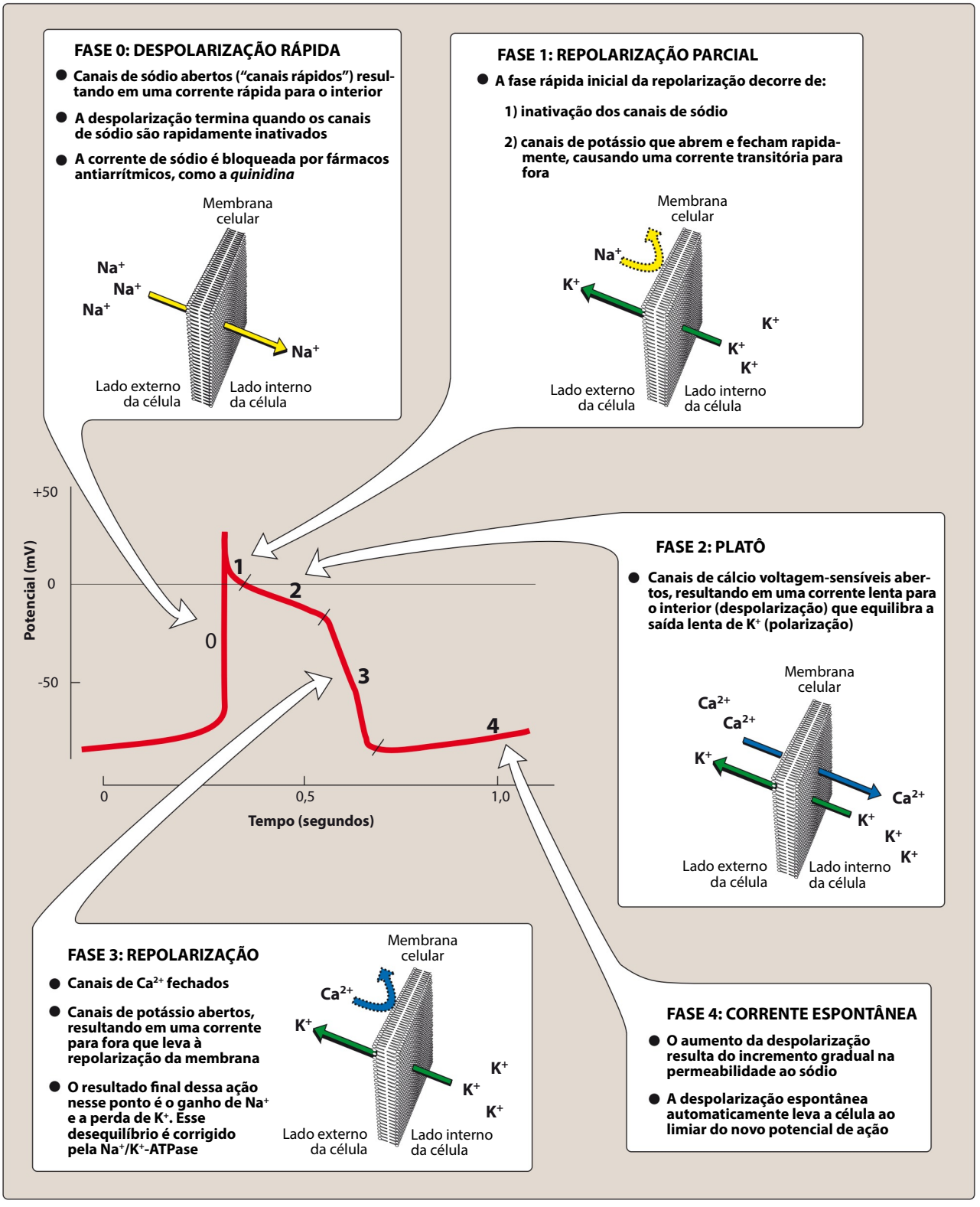



**Figura 19.2**

Potencial de ação de uma fibra de Purkinje.
ATPase, adenosina trifosfatase.

booksmedicos.org

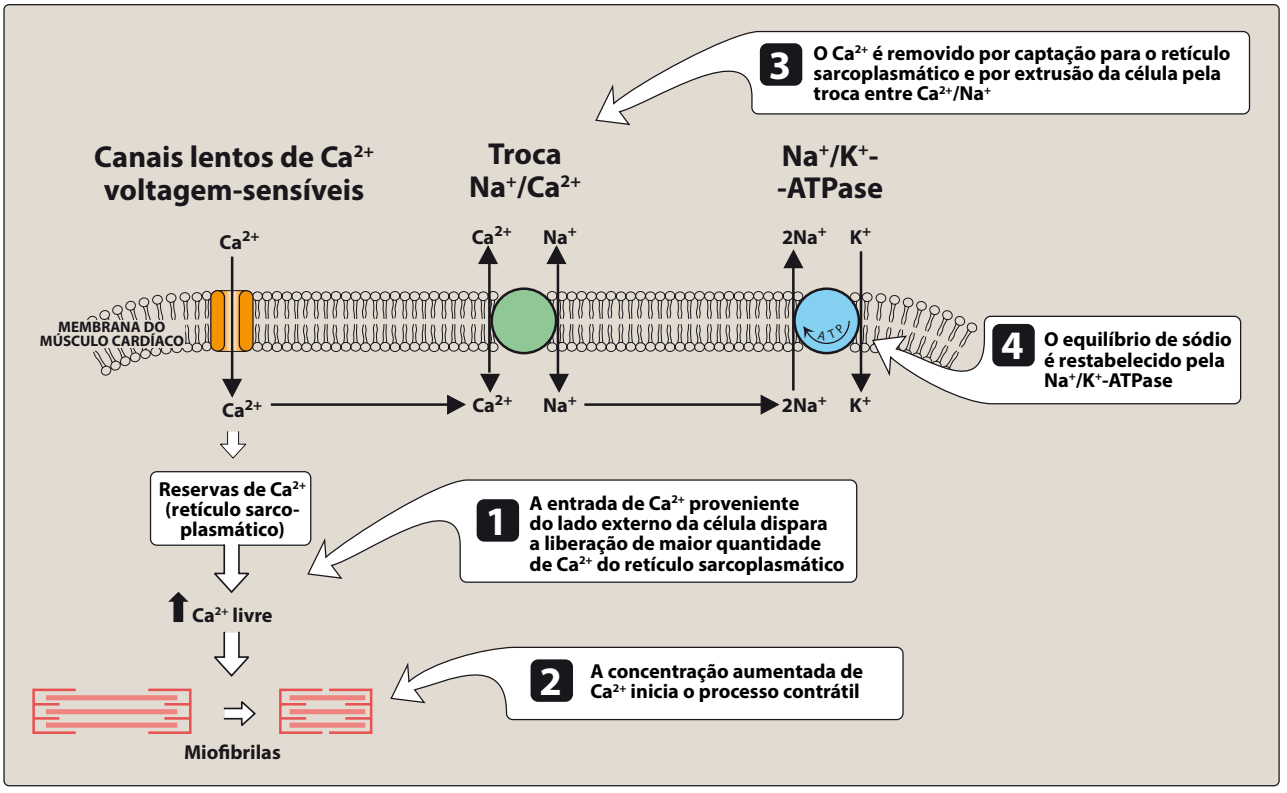



**Figura 19.3**

Movimentação de íons durante a contração do músculo cardíaco.
ATPase, adenosina trifosfatase.

O volume de sangue aumenta, e mais sangue retorna ao coração. Se o coração é incapaz de bombear esse volume extra, a pressão venosa aumenta e ocorre edema periférico e pulmonar. Outra vez, essa resposta compensatória aumenta o trabalho do coração e contribui para o declínio adicional da função cardíaca.

3. **Hipertrofia miocárdica:** O coração aumenta em tamanho, e as câmaras dilatam e se tornam mais globulares. Inicialmente, o estiramento do músculo cardíaco leva a uma contração mais forte do coração. Contudo, o alongamento excessivo das fibras resulta no enfraquecimento das contrações, e a geometria diminui a capacidade de ejetar o sangue. Esse tipo de insuficiência é denominado insuficiência sistólica, ou IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), e é resultado da incapacidade do ventrículo de bombear com eficiência. Menos comumente, os pacientes com IC podem apresentar disfunção diastólica – um termo aplicado quando a capacidade do ventrículo em relaxar e receber sangue é prejudicada por mudanças estruturais, como a hipertrofia. O engrossamento da parede ventricular e a subsequente redução no volume ventricular diminuem a capacidade do músculo cardíaco de relaxar. Nesse caso, o ventrículo não enche adequadamente, e a inadequação do débito cardíaco é denominada IC diastólica, ou IC com fração de ejeção preservada. A disfunção diastólica na sua forma pura se caracteriza por sinais e sintomas de IC na presença de um ventrículo esquerdo funcionando normalmente. Todavia, as disfunções sistólica e diastólica comumente coexistem na IC.

booksmedicos.org

### D. Insuficiência cardíaca aguda (descompensada)

Se os mecanismos de adaptação restabelecem adequadamente o débito cardíaco, a IC é considerada compensada. Se os mecanismos adaptativos não conseguem manter o débito cardíaco, ela fica descompensada, e o paciente desenvolve agravamento dos sinais e sintomas da IC. Os sinais e sintomas da IC, em geral, incluem dispneia de esforço, ortopneia, dispneia noturna paroxística, fadiga e edema periférico.

### E. Estratégias terapêuticas na insuficiência cardíaca

A IC crônica é tratada geralmente com limitação de líquidos (menos de 1,5-2 L/dia); ingestão de dieta com baixo sódio (menos de 2 g/dia); tratamento de comorbidades; e uso criterioso de diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibidores do sistema nervoso simpático. Fármacos inotrópicos são reservados contra sinais e sintomas de IC aguda na maioria dos pacientes hospitalizados. Fármacos que podem precipitar ou agravar a IC, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), álcool, bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropirimidinas e alguns antiarrítmicos, devem ser evitados, se possível.

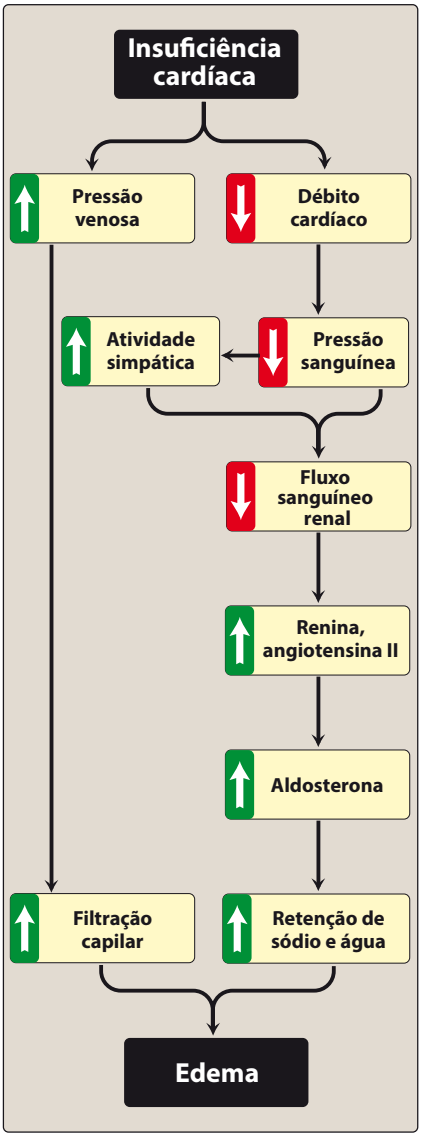



**Figura 19.4**
Consequências cardiovasculares da insuficiência cardíaca.

## III. INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A IC causa ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio de dois mecanismos: 1) aumento da liberação de renina pelas células justaglomerulares nas arteríolas aferentes renais devido à diminuição da pressão de perfusão renal, resultante do coração insuficiente, e 2) liberação de renina pelas células justaglomerulares promovida por estimulação simpática e ativação dos receptores β. A produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor, e a subsequente estimulação da liberação de aldosterona, que causa retenção de sal e água, levam ao aumento da pré-carga e da pós-carga, que é característica da IC. Além disso, os níveis aumentados de angiotensina II e de aldosterona têm efeitos prejudiciais diretos no músculo cardíaco, favorecendo o remodelamento, a fibrose e as alterações inflamatórias.

### A. Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os IECAs são parte da farmacoterapia padrão da ICFEr. Esses fármacos bloqueiam a enzima que cinde a angiotensina I para formar o potente vasoconstritor angiotensina II. Eles também diminuem a inativação da bradicinina (Fig. 19.5). A vasodilatação ocorre como resultado da diminuição do vasoconstritor angiotensina II e do aumento da bradicinina (potente vasodilatador). Diminuindo os níveis de angiotensina II, os IECAs também diminuem a secreção de aldosterona.

1. **Ações sobre o coração:** Os IECAs diminuem a resistência vascular (pós-carga) e o tônus venoso (pré-carga), resultando em aumento do débito cardíaco. Eles também abrandam o aumento de epinefrina e aldosterona mediado pela angiotensina II, observado na IC. Os IECAs melhoram os sinais e sintomas clínicos da IC e aumentam significativamente a sobrevida do paciente na IC (Fig. 19.6).

2. **Indicações:** Os IECAs podem ser considerados para pacientes com ICFEr sintomática e assintomática. Importante: os IECAs são indicados para pacientes em todos os estágios de insuficiência ventricular esquerda. Pacientes com fração de ejeção mais baixa mostram os maiores benefícios do uso de IECAs. Dependendo da

booksmedicos.org

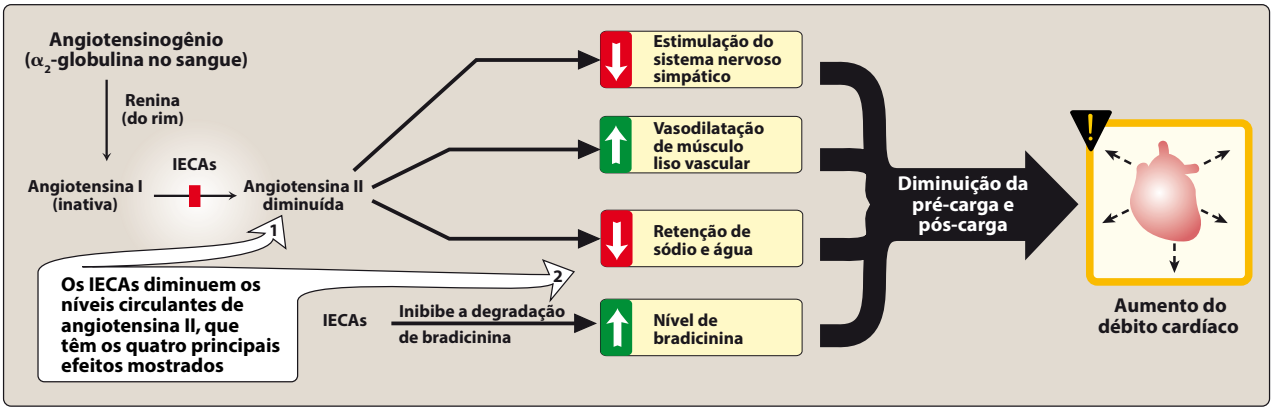



**Figura 19.5**

Efeitos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. (Nota: a diminuição da retenção de sódio e água resulta de duas causas: diminuição da produção de angiotensina II e de aldosterona.)

gravidade da IC, esses fármacos podem ser usados em combinação com diuréticos, β-bloqueadores, *digoxina*, antagonistas da aldosterona e combinação de doses fixas de *hidralazina + dinitrato de isossorbida.* Pacientes que tiveram infarto do miocárdio recente ou que estão sob risco alto de evento cardiovascular também se beneficiam com o tratamento de longo prazo com IECA. Os IECAs são usados também para o tratamento da hipertensão (ver Cap. 17).

3. **Farmacocinética:** Os IECAs são absorvidos de forma adequada por administração por via oral. Alimentos podem diminuir a absorção de *captopril*, razão pela qual ele deve ser tomado em jejum. Com exceção do *captopril*, os IECAs são pró-fármacos que necessitam de ativação por hidrólise pelas enzimas hepáticas. A eliminação renal da molécula ativa é importante para a maioria dos IECAs, sendo exceção o *fosinopril*. A meia-vida plasmática dos compostos ativos varia de 2 a 12 horas, embora a ação IECA possa ser muito maior.

4. **Efeitos adversos:** Incluem hipotensão postural, insuficiência renal, hiperpotassemia, tosse seca persistente e angiedema (raro). Os níveis de potássio precisam ser monitorados, particularmente com uso concorrente de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou antagonistas de aldosterona, devido ao risco de hiperpotassemia. Os níveis de creatinina no soro devem ser monitorados, particularmente em pacientes com doença renal subjacente. O potencial de hipotensão sintomática com IECAs é muito mais comum se for usado concomitantemente com um diurético. Os IECAs são teratogênicos e não devem ser usados em gestantes. Veja o Capítulo 17 para a discussão completa dessa classe de fármacos.

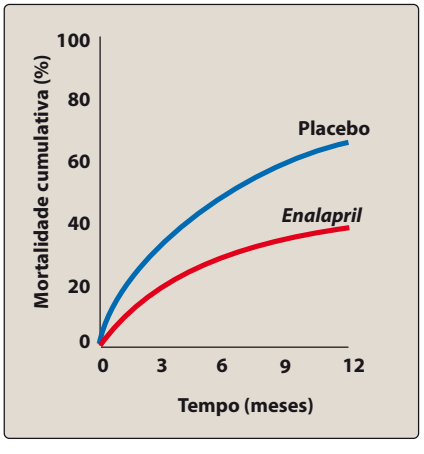



**Figura 19.6**

Efeitos do *enalapril* na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com diminuição da fração de ejeção.

## B. Bloqueadores do receptor de angiotensina

Os BRAs são compostos ativos por via oral que são antagonistas competitivos do receptor de angiotensina II tipo 1. Os BRAs têm a vantagem teórica de bloqueio mais completo da ação da angiotensina II, porque os IECAs inibem apenas uma enzima responsável pela produção de

booksmedicos.org

angiotensina II. Além disso, os BRAs não afetam os níveis de bradicinina. Apesar de os BRAs terem ações semelhantes às dos IECAs, eles não são idênticos terapeuticamente. Mesmo assim, os BRAs são substitutos dos IECAs nos pacientes que não conseguem tolerar os inibidores.

1. **Ações sobre o sistema cardiovascular:** Embora os BRAs tenham mecanismo de ação distinto dos IECAs, suas ações na pré e pós-carga são similares. Seu uso na IC é principalmente como substituto dos IECAs, em pacientes com tosse intensa ou angiedema que possa ser devido ao nível elevado de bradicinina. Os BRAs também são usados no tratamento da hipertensão (Cap. 17).

2. **Farmacocinética:** Todos os BRAs são ativos por via oral e dosificados uma vez ao dia, com exceção da *valsartana,* que deve ser ingerida duas vezes por dia. Eles são altamente ligados às proteínas plasmáticas e, exceto a *candesartana*, apresentam grande volume de distribuição. A *losartana*, o primeiro membro aprovado da classe, difere dos demais, pois sofre extensa biotransformação de primeira passagem pelo fígado, incluindo a conversão em seu metabólito ativo. Os demais fármacos apresentam metabólitos inativos. A eliminação dos metabólitos e do composto original ocorre na urina e nas fezes.

3. **Efeitos adversos:** Os BRAs têm perfil de efeitos adversos e interações similar ao dos IECAs. Contudo, os BRAs têm incidência menor de tosse e angiedema. Como os IECAs, eles são contraindicados na gestação.

### C. Antagonistas da aldosterona

Pacientes com doença cardíaca avançada apresentam níveis elevados de aldosterona devido à estimulação da angiotensina II e à redução da depuração hepática do hormônio. A *espironolactona* é um antagonista direto da aldosterona; dessa forma, ela previne a retenção de sal, a hipertrofia miocárdica e a hipopotassemia. A *eplerona* é um antagonista competitivo da aldosterona nos receptores mineralocorticoides. Embora tenha ação similar à da *espironolactona* no receptor mineralocorticoide, a *eplerenona* apresenta menor incidência de efeitos adversos endócrinos, devido à sua menor afinidade pelos receptores de glicocorticoides, androgênios e progesterona. Os antagonistas da aldosterona são indicados em pacientes com estágios de ICFEr mais grave ou ICFEr e infarto do miocárdio recente. Veja o Capítulo 18 para uma discussão completa dos antagonistas de receptores da aldosterona.

## IV. β-BLOQUEADORES

Embora pareça contraditório administrar fármacos com atividade inotrópica negativa no IC, as evidências demonstram claramente a melhora do funcionamento sistólico e a reversão do remodelamento cardíaco em pacientes que recebem β-bloqueadores. Esses benefícios ocorrem apesar do eventual agravamento inicial dos sintomas. O benefício dos β-bloqueadores é atribuído, em parte, à sua propriedade de prevenir as mudanças que ocorrem devido à ativação crônica do sistema nervoso simpático. Esses fármacos diminuem a frequência cardíaca e inibem a liberação de renina pelos rins. Além disso, os β-bloqueadores previnem também os efeitos prejudiciais da norepinefrina na fibra muscular cardíaca, diminuindo o remodelamento, a hipertrofia e a morte celular. Três β-bloqueadores revelaram benefícios na IC: *bisoprolol*, *carvedilol* e o de longa ação *succinato de metoprolol*

booksmedicos.org

(Fig. 19.7). *Carvedilol* é um antagonista do adrenoceptor β não seletivo que também bloqueia adrenoceptores α, ao passo que *bisoprolol* e *succinato de metoprolol* são $\beta_1$-antagonistas seletivos. (Nota: a farmacologia dos β-bloqueadores está descrita em pormenores no Cap. 7). O bloqueio β é recomendado para todos os pacientes com IC crônica e estável. *Bisoprolol*, *carvedilol* e *succinato de metoprolol* reduzem a morbilidade e a mortalidade associada à ICFEr. O tratamento deve iniciar com dosagens baixas que são aumentadas gradualmente até a dosagem-alvo, com base na tolerância e nos sinais vitais do paciente. *Carvedilol* e *metoprolol* são biotransformados pela isoenzima CYP2D6, e inibidores dessa via metabólica podem aumentar a concentração desses fármacos e o risco de efeitos adversos. Além disso, o *carvedilol* é substrato da glicoproteína P (gpP). Os efeitos do *carvedilol* podem aumentar se ele for coadministrado com inibidores da gpP. Também os β-bloqueadores devem ser usados com cautela com outros fármacos que diminuem a condução AV, como *amiodarona*, *verapamil* e *diltiazem*.

## V. DIURÉTICOS

Os diuréticos aliviam a congestão pulmonar e o edema periférico. Também são úteis na redução dos sintomas da sobrecarga de volume, incluindo ortopneia e dispneia paroxística noturna. Os diuréticos diminuem o volume plasmático e, subsequentemente, diminuem o retorno venoso ao coração (pré-carga). Isso diminui carga de trabalho cardíaco e demanda de oxigênio. Os diuréticos podem diminuir também a pós-carga pela redução do volume plasmático, reduzindo, assim, a pressão arterial. Os diuréticos de alça são os mais comumente usados na IC. Eles são usados em pacientes que necessitam de diurese intensa e naqueles com insuficiência renal. (Nota: a dosagem excessiva dos diuréticos de alça pode levar à hipovolemia profunda.) Como os diuréticos não mostraram aumento da sobrevida na IC, eles devem ser usados somente para tratar sinais e sintomas do excesso de volume. Veja o Capítulo 18 para uma discussão completa dos diuréticos.

## VI. VASO E VENODILATADORES

A dilatação dos vasos sanguíneos venosos causa diminuição na pré-carga cardíaca por aumentar a capacitância venosa. Os nitratos são dilatadores venosos comumente usados para reduzir a pré-carga em pacientes com IC crônica. Dilatadores arteriais como a *hidralazina* diminuem a resistência arteriolar sistêmica e diminuem a pós-carga. Se o paciente é intolerante aos IECAs ou aos β-bloqueadores, ou se é necessária uma resposta vasodilatadora adicional, pode ser usada a associação de *hidralazina + dinitrato de isossorbida*. Mostrou-se que uma combinação de doses fixas desses fármacos ameniza os sintomas e melhora a sobrevida em pacientes negros com ICFEr sob tratamento de IC padrão (β-bloqueador mais IECA ou BRA). Cefaleia, hipotensão e taquicardia são efeitos adversos comuns com essa combinação. Raramente a *hidralazina* é associada com lúpus induzido por fármacos.

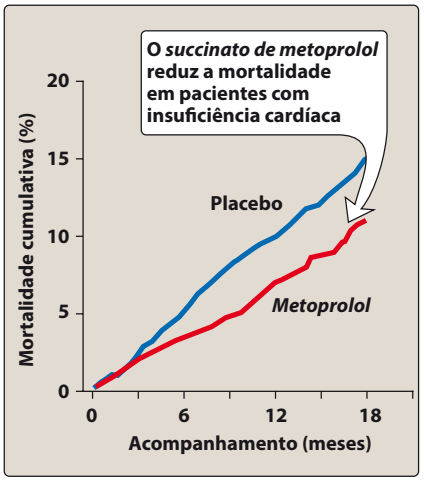



**Figura 19.7**
Mortalidade cumulativa em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com placebo ou *succinato de metoprolol.*

## VII. INOTRÓPICOS

Fármacos inotrópicos positivos aumentam a contratilidade cardíaca e, dessa forma, aumentam o débito cardíaco. Embora os inotrópicos atuem por mecanismos diferentes, a ação inotrópica é resultado do aumento da concentração de cálcio citoplasmático, o qual aumenta a contratilidade do músculo cardíaco. Todos os inotrópicos positivos que aumentam a concentração intracelular de

booksmedicos.org

cálcio foram associados com diminuição da sobrevida, especialmente em pacientes com ICFEr resultante de doença coronariana arterial. Por essa razão, esses fármacos, com exceção da *digoxina,* são usados somente por períodos curtos e principalmente em pacientes hospitalizados.

## A. Glicosídeos digitálicos

Os glicosídeos cardíacos são frequentemente chamados digitálicos ou glicosídeos digitálicos, pois a maioria dos fármacos é proveniente da planta conhecida como digital (dedaleira). Trata-se de um grupo de compostos quimicamente similares que podem aumentar a contratilidade do músculo cardíaco e, em vista disso, são usados no tratamento da IC. Os glicosídeos digitálicos têm baixo índice terapêutico com uma pequena margem entre a dosagem terapêutica e a que é tóxica ou mesmo fatal. O digitálico mais amplamente usado é a *digoxina*, que é usada raramente devido a sua considerável duração de ação.

1. **Mecanismo de ação:**

   a. **Regulação da concentração de cálcio citosólico:** A *digoxina* reduz a propriedade dos miócitos de bombear $Na^+$ ativamente da célula inibindo a enzima $Na^+/K^+$-adenosina trifosfatase (ATPase) (Fig. 19.8). Isso diminui o gradiente de concentração de $Na^+$ e, em consequência, do trocador $Na^+/Ca^{2+}$ bombear cálcio para fora da célula. Além disso, o nível celular elevado de $Na^+$ é trocado por $Ca^{2+}$ extracelular pela bomba $Na^+/Ca^{2+}$, aumentando o $Ca^{2+}$ intracelular. O aumento de $Ca^{2+}$ livre é pequeno, mas fisiologicamente importante, e fica disponível para o próximo ciclo de contração do músculo cardíaco, aumentando a contratilidade cardíaca. Quando a $Na^+/K^+$-ATPase é fortemente inibida pela *digoxina*, o potencial de repouso da membrana pode aumentar (–70 mV em vez de –90 mV), o que torna a membrana mais excitável, aumentando o risco de arritmias (toxicidade).

   b. **Aumento da contratilidade do músculo cardíaco:** A *digoxina* aumenta a força de contração cardíaca, causando um débito cardíaco mais próximo ao do coração normal (Figura 19.9).

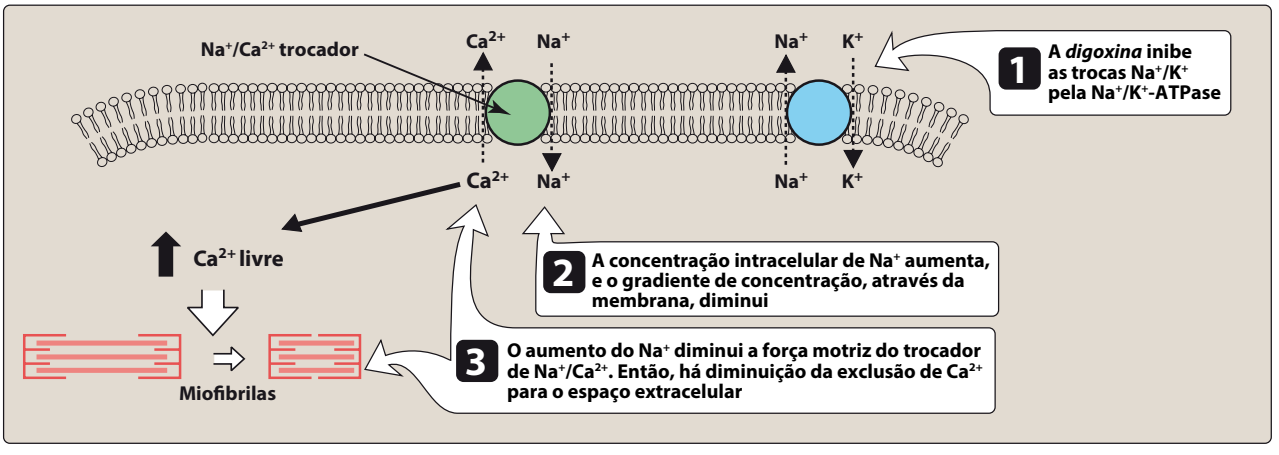



**Figura 19.8**

Mecanismo de ação da *digoxina*.
ATPase, adenosina trifosfatase.

booksmedicos.org

O tônus vagal também aumenta, de modo que a frequência cardíaca e a demanda de oxigênio pelo miocárdio diminuem. A *digoxina* diminui a velocidade de condução através do nó AV, fazendo-o útil para fibrilação atrial. (Nota: no coração normal, o efeito inotrópico positivo dos glicosídeos digitálicos é compensado pelos reflexos autônomos.)

c. **Inibição neuro-hormonal:** Embora o mecanismo exato desse efeito não esteja esclarecido, baixas dosagens de *digoxina* inibem a ativação simpática com efeitos mínimos na contratilidade. Esse efeito é a razão de usar uma concentração sérica menor na ICFEr.

2. **Usos terapêuticos:** O tratamento com *digoxina* é indicado em pacientes com ICFEr grave depois de iniciar o IECA, o β-bloqueador e o diurético. Uma concentração sérica baixa de *digoxina* (0,5-0,8 ng/mL) é benéfica na ICFEr. Nessa concentração, os pacientes podem ter redução nas internações por IC junto com melhora na sobrevida.

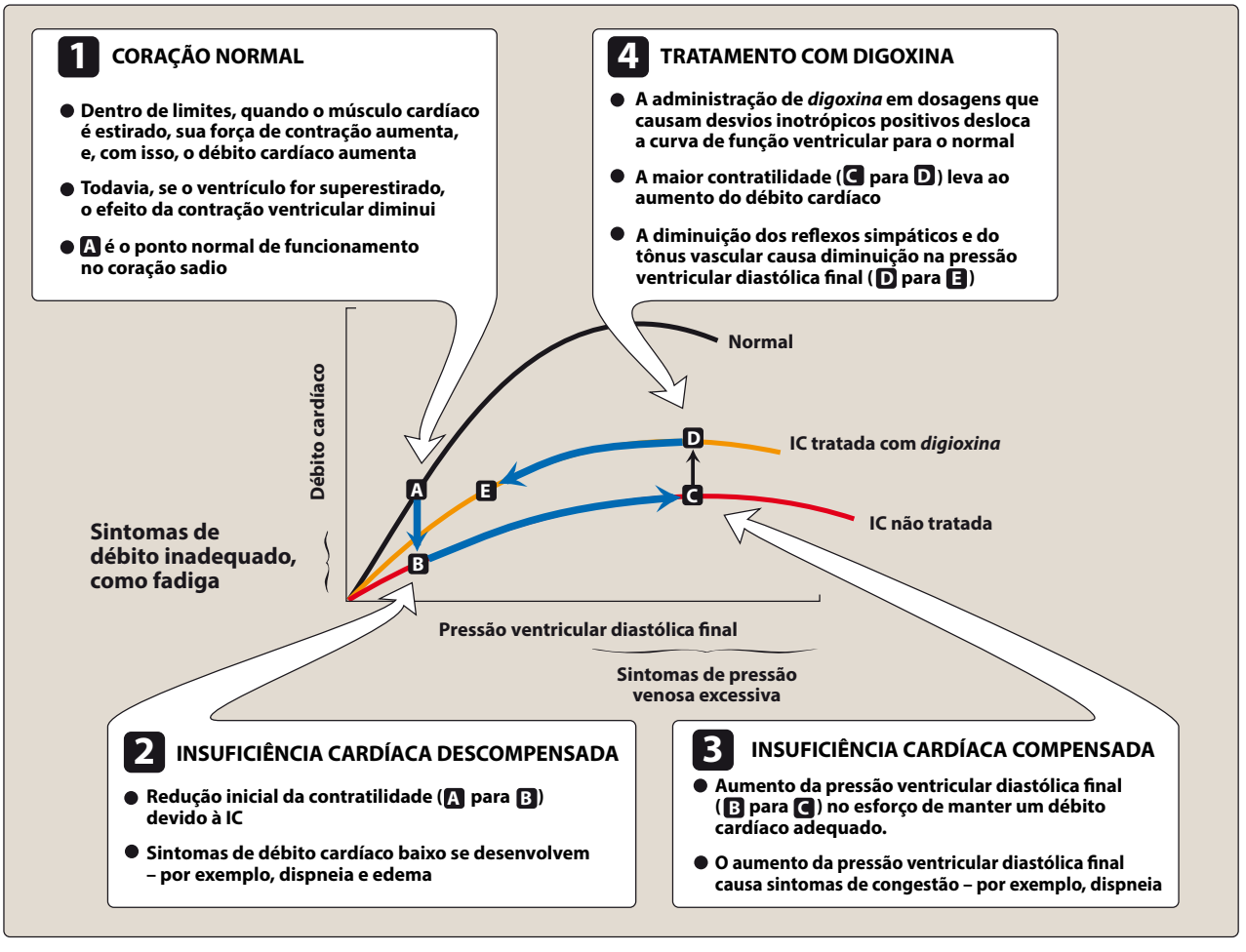



**Figura 19.9**

Curvas de função ventricular no coração normal, na insuficiência cardíaca e na insuficiência cardíaca tratada com *digoxina*.

booksmedicos.org

Com concentrações mais altas, as internações são evitadas, mas a mortalidade provavelmente aumenta. A *digoxina* não é indicada para pacientes com IC diastólica ou sediada no lado direito, a menos que o paciente tenha fibrilação atrial ou *flutter* concomitante. Pacientes com IC leve ou moderada respondem a IECAs, β-bloqueadores, antagonistas da aldosterona, vaso e venodilatadores diretos e diuréticos; eles não precisam de *digoxina.*

3. **Farmacocinética:** A *digoxina* está disponível em formulações orais e injetáveis. Ela tem amplo volume de distribuição porque acumula nos músculos. A dosagem de *digoxina* é baseada na massa corporal magra. Em situações agudas, como na fibrilação atrial sintomática, é usado o regime de dosagem de carga. A *digoxina* tem meia-vida de 30 a 40 horas. Ela é eliminada intacta pelos rins, exigindo ajuste de dosagem na disfunção renal.

4. **Efeitos adversos:** Em concentrações séricas baixas, a *digoxina* é bem tolerada. Contudo, ela tem um índice terapêutico muito estreito, e sua toxicidade é uma das mais comuns reações adversas de fármacos que levam à hospitalização. Anorexia, náusea e êmese podem ser indicadores iniciais de toxicidade. Os pacientes também podem apresentar visão turva, visão amarelada (xantopsia) e várias arritmias cardíacas. Normalmente, a toxicidade pode ser controlada descontinuando a *digoxina*, determinando a concentração sérica de potássio e, se indicado, repondo o potássio. Concentração de potássio baixa (hipopotassemia) predispõe o paciente à toxicidade pela *digoxina,* pois ela normalmente compete com o potássio pelo mesmo local de ligação na bomba $Na^+/K^+$-ATPase. (Nota: os pacientes que recebem diuréticos tiazídicos ou de alça são propensos à hipopotassemia.) A intoxicação grave, que pode resultar em taquicardia ventricular, necessita da administração de antiarrítmicos e do uso de anticorpos à *digoxina* (*digoxina imuno Fab*), que se ligam e inativam o fármaco. Com uso de concentrações séricas baixas na ICFEr, os níveis tóxicos são infrequentes. A *digoxina* é substrato da gpP, e inibidores da gpP, como *claritromicina*, *verapamil* e *amiodarona*, podem aumentar significativamente a concentração de *digoxina*, obrigando à redução da sua dosagem. A *digoxina* também deve ser usada com cautela com outros fármacos que diminuem a condução AV, como β-bloqueadores, *verapamil* e *diltiazem*.

## B. Agonistas β-adrenérgicos

Os β-agonistas adrenérgicos, como a *dobutamina* e a *dopamina*, melhoram a performance cardíaca, causando efeitos inotrópicos positivos e vasodilatação. A *dobutamina* é o inotrópico mais comumente usado, excetuando a *digoxina*. Os β-agonistas adrenérgicos aumentam o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular, o que resulta na ativação da proteinocinase. A proteinocinase então fosforila canais lentos de cálcio, aumentando a entrada de íons cálcio nas células do miocárdio e a contração (Fig. 19.10). Os dois fármacos devem ser administrados por infusão intravenosa (IV) e são usados primariamente no tratamento de IC aguda em ambiente hospitalar.

## C. Inibidores da fosfodiesterase

*Milrinona* é um inibidor da fosfodiesterase que aumenta a concentração intracelular de AMPc (Fig. 19.10). Como os β-agonistas adrenérgicos,

booksmedicos.org

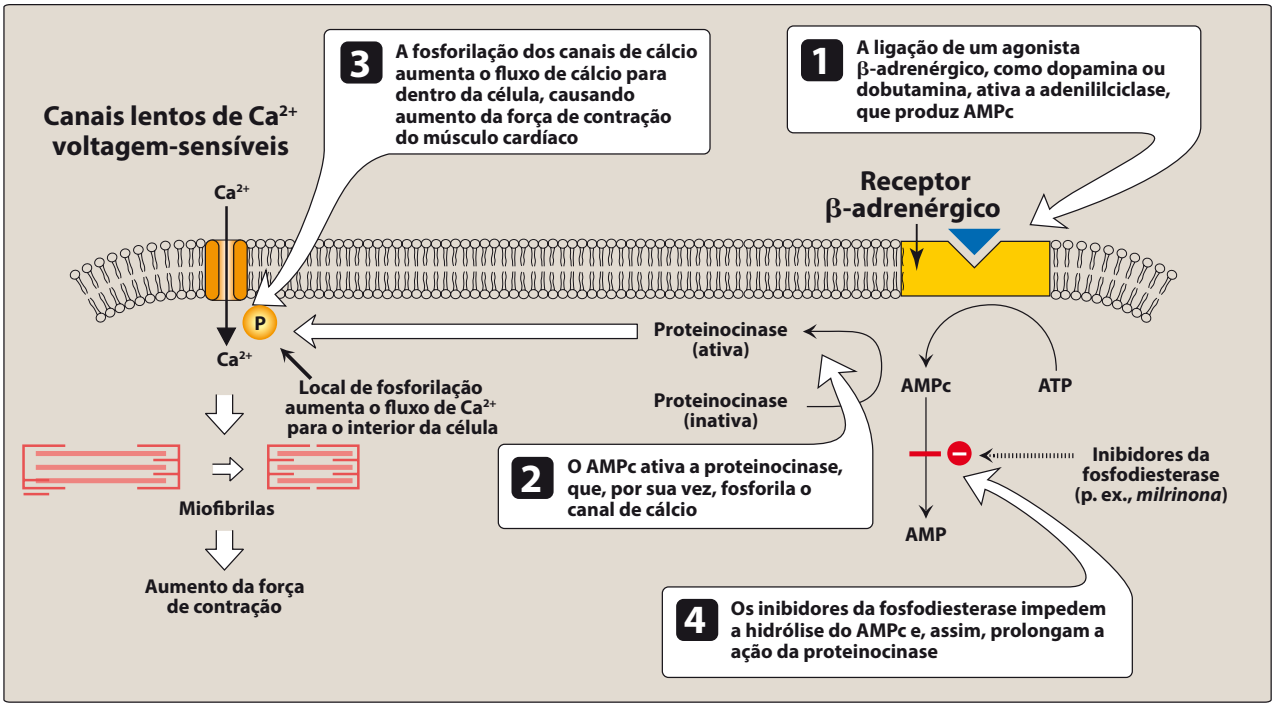



**Figura 19.10**

Locais de ação para os β-agonistas adrenérgicos no músculo cardíaco.
AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; P, fosfato.

isso resulta em um aumento do cálcio intracelular e, assim, em contratilidade cardíaca. O tratamento crônico com *milrinona* está associado com aumento substancial do risco de morte. Contudo, o uso IV por curto período não está associado com aumento da mortalidade em pacientes sem histórico de doença coronariana arterial, e pode ser obtido algum benefício sintomático em pacientes com IC refratária.

## VIII. ORDEM DO TRATAMENTO

Os especialistas classificam a IC em quatro estágios, do menos grave ao mais grave. A Figura 19.11 mostra uma estratégia de tratamento usando essa classificação e os fármacos descritos neste capítulo. Note que, à medida que a doença avança, é iniciada a politerapia. Pacientes com IC manifesta com frequência recebem primeiro o diurético de alça para alívio dos sinais ou sintomas do excesso de volume, como dispneia e edema periférico. Depois da otimização do tratamento diurético, são acrescentados IECAs ou BRAs (se os IECAs não são tolerados). A dosagem é titulada gradualmente até o máximo tolerado e/ou até obter o débito cardíaco ideal. Historicamente, os β-bloqueadores são acrescentados após a otimização dos IECAs ou BRAs; contudo, a maioria dos pacientes neodiagnosticados com ICFEr são iniciados com dosagens baixas de ambos – IECA e β-bloqueador – após a estabilização inicial. Esses fármacos são titulados lentamente até os níveis ideais, para aumentar a tolerabilidade. *Digoxina*, antagonistas da aldosterona e doses fixas de *hidralazina + dinitrato de isossorbida* são iniciados em pacientes que continuam com sintomas de IC apesar de doses ótimas de IECA e β-bloqueador.

booksmedicos.org

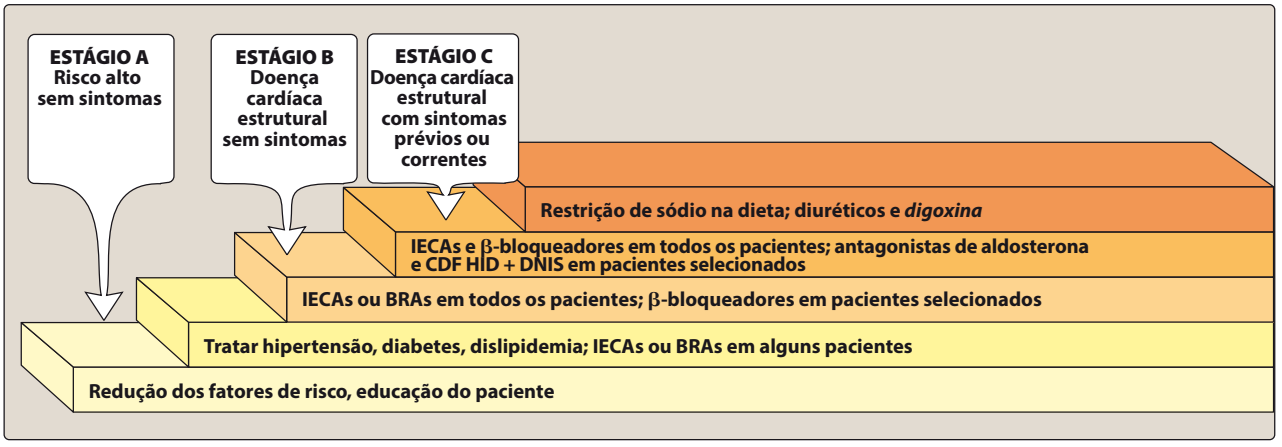



**Figura 19.11**

Opções de tratamento para vários estágios da IC. O estágio D (sintomas refratários que exigem intervenções especiais) não é mostrado.
IECAs, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRAs, bloqueadores do receptor da angiotensina; CDF, combinação de doses fixas; HID, *hidralazina*; DNIS, *dinitrato de isossorbida*.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

19.1 Qual o fármaco que pode agravar a IC?

A. *Paracetamol.*
B. *Cetirizina.*
C. *Clortalidona.*
D. *Ibuprofeno.*

Resposta correta = D. Os AINEs, como o *ibuprofeno*, levam ao aumento da retenção de líquido e da pressão arterial. Se possível, os AINEs devem ser evitados nos pacientes com IC, para evitar agravamento da doença.

19.2 Qual alternativa descreve melhor a ação dos IECAs no coração insuficiente?

A. Aumentam a resistência vascular.
B. Diminuem o débito cardíaco
C. Diminuem a pré-carga.
D. Aumentam a aldosterona.

Resposta correta = C. Os IECAs diminuem a resistência vascular, diminuem a pré-carga e a pós-carga e aumentam o débito cardíaco. Além disso, perturbam a liberação de aldosterona.

19.3 O que torna a *losartana* diferente dos outros BRAs?

A. É eliminada por via renal.
B. Tem um metabólito ativo.
C. Tem a menor meia-vida.
D. Tem baixo volume de distribuição.

Resposta correta = B. A *losartana* é o único BRA que sofre biotransformação de primeira passagem para ser convertido no metabólito ativo. A maioria dos BRAs tem dosificação única diária, e todos (exceto *candesartana*) têm elevados volumes de distribuição.

19.4 Como os β-bloqueadores melhoram a função cardíaca na IC?

A. Diminuindo a remodelação cardíaca.
B. Aumentando a frequência cardíaca.
C. Aumentando a liberação de renina.
D. Ativando a norepinefrina.

Resposta correta = A. Embora pareça contraditório diminuir a frequência cardíaca na IC, os β-bloqueadores melhoram o funcionamento cardíaco, diminuindo a frequência e a liberação de renina e prevenindo os efeitos diretos da norepinefrina no músculo cardíaco, reduzindo o remodelamento.

booksmedicos.org

19.5 Uma paciente de 70 anos foi diagnosticada com ICFEr. Seu histórico é significativo para hipertensão e fibrilação atrial. Ela está tomando *hidroclorotiazida*, *lisinopril*, *tartarato de metoprolol* e *varfarina*. A paciente relata que está se sentindo bem, não tem tosse, nem falta de ar ou edema. Qual é a modificação de medicação mais apropriada para ser feita?

A. Suspender a *hidroclorotiazida*.
B. Trocar *lisinopril* por *losartana*.
C. Diminuir a dosagem de *varfarina*.
D. Trocar *tartarato de metoprolol* por *succinato de metoprolol*.

Resposta correta = D. Deve ser usado o *succinato de metoprolol* na IC, pois há redução da mortalidade com esse fármaco, conforme demonstrado em triagens de IC. *Hidroclorotiazida* e *varfarina* são apropriados com base nas informações obtidas; não há motivo para mudar para um BRA, pois o paciente não apresenta tosse ou história de angiedema.

19.6 Um homem branco de 75 anos tem IC e apresentou-se à clínica hoje relatando falta de ar, aumento de edema e ganho de 2,2 kg de massa corporal (peso) nos 2 últimos dias. A sua medicação atual consta de *losartana* e *succinato de metoprolol*. Ele não relata dor torácica e é considerado estável para um tratamento externo. Qual das seguintes medidas seria a melhor recomendação?

A. Aumentar a dosagem de *succinato de metoprolol*.
B. Iniciar *hidroclorotiazida*.
C. Iniciar *furosemida*.
D. Suspender *losartana*.

Resposta correta = C. Como é possível que o paciente esteja apresentando um agravamento da IC, aumentar a dosagem de β-bloqueador não é indicado neste momento. Não há razão para interromper a *losartana*, com base nas informações apresentadas. Os diuréticos de alça são preferidos ante os tiazídicos quando o paciente precisa de diurese imediata.

19.7 Como a *espironolactona* é útil na IC?

A. Promove a secreção de potássio.
B. Agoniza a aldosterona.
C. Previne a hipertrofia cardíaca.
D. Diminui a glicemia.

Resposta correta = C. A *espironolactona* antagoniza a aldosterona, que, por sua vez, previne a retenção de sal e água, a hipertrofia cardíaca e a hipopotassemia. A *espironolactona* tem efeitos endócrinos, mas não na glicose.

19.8 O que é importante monitorar no paciente que toma *digoxina*?

A. Cloreto.
B. Potássio.
C. Sódio.
D. Zinco.

Resposta correta = B. A hipopotassemia pode levar a arritmias que ameaçam a vida e aumentar o potencial de toxicidade cardíaca com *digoxina*.

19.9 Qual opção descreve o mecanismo de ação da *milrinona*?

A. Diminui o cálcio intracelular.
B. Aumenta a contratilidade cardíaca.
C. Diminui o AMPc.
D. Ativa a fosfodiesterase.

Resposta correta = B. *Milrinona* é um inibidor da fosfodiesterase que leva ao aumento do AMPc, do cálcio intracelular e, por isso, da contratilidade.

19.10 Qual é o efeito adverso mais comum associado com a combinação de doses fixas de *hidralazina + dinitrato de isossorbida*?

A. Diarreia.
B. Lúpus causado por fármaco.
C. Cefaleia.
D. Azia.

Resposta correta = C. Ainda que o lúpus induzido por fármaco seja uma possibilidade com a *hidralazina*, cefaleia é o efeito adverso mais comum.

booksmedicos.org

# 20

# Antiarrítmicos

Shawn Anderson e Andrew Hendrickson

## I. RESUMO

Em contraste com o músculo esquelético, que contrai apenas quando recebe um estímulo, o coração contém células especializadas que apresentam automaticidade. Isto é, eles geram potenciais de ação rítmicos intrinsecamente na ausência de estímulo externo. Essas células "marca-passo" diferem de outras células miocárdicas, devido à despolarização espontânea lenta durante a diástole (fase 4), causada por uma corrente positiva para o seu interior transportada por íons sódio ($Na^+$) e cálcio ($Ca^{2+}$). Essa despolarização é mais rápida no nó sinoatrial (SA) (local normal de início do potencial de ação) e diminui ao longo das vias de condução normal, passando pelo nó atrioventricular (AV) aos feixes de His e ao sistema de Purkinje. Disfunções da geração ou da condução do impulso em qualquer dos vários locais no coração podem causar anormalidade no ritmo cardíaco. A Figura 20.1 resume os fármacos usados no tratamento das arritmias cardíacas.

| CLASSE I (Bloqueadores dos canais de sódio) |
|---|
| *Disopiramida (IA)* |
| *Flecainida (IC)* |
| *Lidocaína (IB)* |
| *Mexiletina (IB)* |
| *Procainamida (IA)* |
| *Propafenona (IC)* |
| *Quinidina (IA)* |
| **CLASSE II (Bloqueadores do adrenoceptor β)** |
| *Atenolol* |
| *Esmolol* |
| *Metoprolol* |
| **CLASSE III (Bloqueadores dos canais de potássio)** |
| *Amiodarona* |
| *Dofetilida* |
| *Dronedarona* |
| *Ibutilida* |
| *Sotalol* |
| **CLASSE IV (Bloqueadores dos canais de cálcio)** |
| *Diltiazem* |
| *Verapamil* |
| **OUTROS** |
| *Adenosina* |
| *Digoxina* |
| *Sulfato de magnésio* |

**Figura 20.1**

Resumo dos antiarrítmicos.
IA, classe IA; IB, classe IB; IC, classe IC.

## II. INTRODUÇÃO ÀS ARRITMIAS

As arritmias são conceitualmente simples. Disfunções causam anormalidades na formação e na condução de impulsos no miocárdio. Entretanto, em situações clínicas, as arritmias se apresentam como uma família complexa de distúrbios com uma variedade de sintomas. Para dar sentido a esse grande grupo de distúrbios, é útil organizar as arritmias em grupos de acordo com o local anatômico da anormalidade – o átrio, o nó AV ou os ventrículos. A Figura 20.2 resume várias arritmias de ocorrência comum. Embora não mostrado na figura, cada uma das anormalidades pode ser dividida em subgrupos, dependendo dos achados no eletrocardiograma.

### A. Causas de arritmias

A maioria das arritmias resulta de aberrações na geração do impulso (automaticidade anormal) ou de um defeito na condução do impulso.

1. **Automaticidade anormal:** O nó SA tem a maior velocidade de despolarização de fase 4 e, por isso, exibe maior frequência de descargas em comparação com a que ocorre em outras células

booksmedicos.org

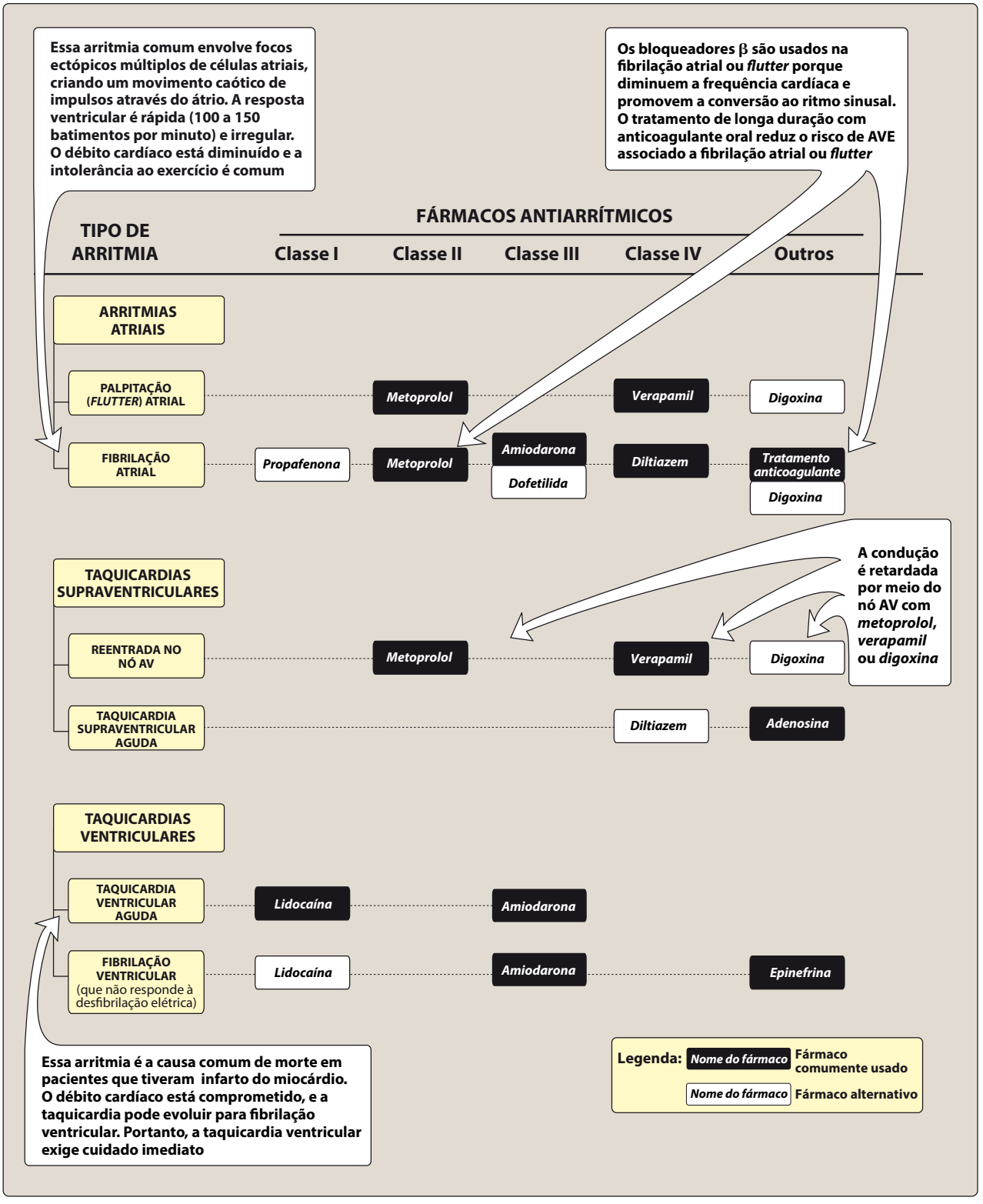



**Figura 20.2**

Indicações terapêuticas para algumas arritmias comumente encontradas.
AV, atrioventricular; AVE, acidente vascular encefálico.

booksmedicos.org

que exibem automaticidade. Assim, o nó SA normalmente dita o ritmo de contração para o miocárdio. Se outros locais do coração que não o nó SA aumentam sua automaticidade, eles podem gerar estímulos competitivos e originar arritmias.

A maioria dos antiarrítmicos suprime a automaticidade bloqueando os canais de $Na^+$ ou $Ca^{2+}$, reduzindo a proporção desses íons em relação ao $K^+$. Isso diminui a inclinação da despolarização da fase 4 (diastólica) e/ou aumenta o limiar de descargas para uma voltagem menos negativa. Os antiarrítmicos diminuem a frequência de descargas. Esse efeito é mais acentuado nas células com atividade marca-passo ectópico do que nas células normais.

2. **Anormalidades na condução de impulso:** Os impulsos provenientes dos marca-passos mais altos normalmente são conduzidos por vias que se bifurcam para ativar toda a superfície ventricular (Fig. 20.3). Pode ocorrer um fenômeno denominado reentrada se um bloqueio unidirecional causado por lesão miocárdica ou por prolongamento do período refratário resultar em uma via de condução anormal. A reentrada é a causa mais comum das arritmias e pode ocorrer em qualquer nível do sistema de condução cardíaca. Esse via de curto-circuito resulta em reexcitação do músculo ventricular, causando contração prematura ou arritmia ventricular sustentada. Os antiarrítmicos impedem a reentrada, reduzindo a velocidade de condução (fármacos da classe I) e/ou aumentando o período refratário (fármacos da classe III). Dessa forma, convertem o bloqueio unidirecional em bloqueio bidirecional.

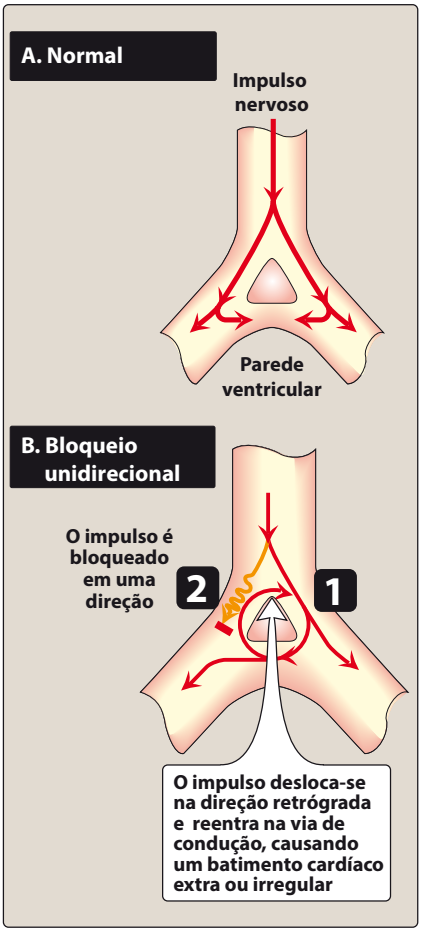



**Figura 20.3**
Representação esquemática da reentrada.

## B. Antiarrítmicos

Como descrito, os antiarrítmicos podem modificar a geração e a condução de impulsos, para prevenir que ocorram arritmias ou para reduzir os sintomas associados com elas. Infelizmente, vários dos antiarrítmicos apresentam ações pró-arrítmicas, ou seja, causam arritmias. A inibição dos canais de $K^+$ (atividade geralmente de classe III) alarga o potencial de ação e pode, assim, prolongar o intervalo QT. Se o prolongamento é excessivo, esses fármacos aumentam o risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares (*torsades de pointes*), que põem em risco a vida. A causa mais comum de prolongamento do intervalo QT está relacionada a fármacos, embora outras condições (p. ex., isquemia e hipopotassemia) e perfis genéticos possam contribuir. O prolongamento QT não é observado somente com antiarrítmicos d1 classe III. Fármacos como *cisaprida* e *terfenadina* foram retirados de comercialização porque causavam arritmias graves e fatais. Vários fármacos são conhecidos por prolongar o intervalo QT, como os antimicrobianos macrolídeos e os antipsicóticos. Deve-se ter cautela ao associar fármacos com efeitos aditivos no intervalo QT ou quando administrar antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT com fármacos conhecidos por inibir sua biotransformação. Como tal, a utilidade dos antiarrítmicos deve sempre ser comparada com o potencial de efeitos adversos graves ou interações com outros fármacos. (Nota: o uso de implante de desfibriladores cardioversores está se tornando mais amplo no tratamento das arritmias ventriculares.)

# III. ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE I

Os antiarrítmicos podem ser classificados de acordo com seu efeito predominante sobre o potencial de ação (Fig. 20.4). Embora essa classificação seja conveniente, ela não é inteiramente definida, pois vários fármacos têm

booksmedicos.org

| CLASSIFICAÇÃO DO FÁRMACO | MECANISMO DE AÇÃO | COMENTÁRIO |
|---|---|---|
| IA | Bloqueador dos canais de sódio | Torna lenta a despolarização de Fase 0 nas fibras musculares dos ventrículos |
| IB | Bloqueador dos canais de sódio | Encurta a repolarização de Fase 3 nas fibras musculares dos ventrículos |
| IC | Bloqueador dos canais de sódio | Torna muito lenta a despolarização de Fase 0 nas fibras musculares dos ventrículos |
| II | Bloqueador do adrenoceptor β | Inibe a despolarização de Fase 4 nos nós SA e AV |
| III | Bloqueador dos canais de potássio | Prolonga a repolarização de Fase 3 nas fibras musculares dos ventrículos |
| IV | Bloqueador dos canais de cálcio | Inibe o potencial de ação nos nós SA e AV |

**Figura 20.4**

Ações de antiarrítmicos.
SA, sinoatrial; AV, atrioventricular.

ações relacionadas com mais de uma classe ou podem apresentar metabólitos ativos com ação em uma classe diferente. Os antiarrítmicos da classe I atuam bloqueando canais de $Na^+$ voltagem-sensíveis. O uso dos bloqueadores dos canais de sódio declinou devido aos seus possíveis efeitos pró-arrítmicos, particularmente em pacientes com função ventricular esquerda reduzida e doença cardíaca isquêmica.

## A. Uso-dependência

Os fármacos da classe I ligam-se mais rapidamente aos canais de sódio abertos ou inativados do que aos completamente repolarizados após a recuperação do ciclo de despolarização prévio. Por isso, esses fármacos mostram maior grau de bloqueio em tecidos que são despolarizados frequentemente. Essa propriedade é denominada dependência de uso (ou dependência de estado), e possibilita a esses fármacos bloquearem células que estão disparando em uma frequência anormalmente alta, sem interferir na frequência normal baixa de batimentos cardíacos. Os fármacos da classe I são subdivididos em três grupos de acordo com seus efeitos na duração do potencial de ação ventricular (Fig. 20.4).

## B. Antiarrítmicos da classe IA: quinidina, procainamida e disopiramida

A *quinidina* é o fármaco protótipo da classe IA. Outros fármacos desta classe incluem *procainamida* e *disopiramida*. Por causa da atividade de classe III concomitante, eles podem precipitar arritmias que evoluem para fibrilação ventricular.

1. **Mecanismo de ação:** A *quinidina* se liga aos canais de sódio abertos e inativados, impedindo o influxo de $NA^+$ e reduzindo, dessa forma, a velocidade de entrada rápida durante a fase 0 (Fig. 20.5). Ela diminui a inclinação da despolarização espontânea de fase 4, inibe canais de potássio e bloqueia canais de cálcio. Devido a essas razões, ela diminui a velocidade de condução e aumenta a refratariedade. A *quinidina* também tem ações bloqueadora α-adrenérgica

booksmedicos.org

leve e anticolinérgica. *Procainamida* e *disopiramida* têm ações similares às da *quinidina*. Contudo, há menos atividade anticolinérgica associada com *procainamida* e mais com *disopiramida*. Nenhuma tem atividade $\alpha$-bloqueadora. A *disopiramida* produz efeito inotrópico negativo maior do que o fraco efeito exercido por *quinidina* e *procainamida*, e, ao contrário desses dois, a *disopiramida* causa vasoconstrição periférica. Ela pode produzir diminuição clinicamente importante na contratilidade miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

2. **Usos terapêuticos:** A *quinidina* é usada no tratamento de uma grande variedade de arritmias, incluindo taquiarritmias atrial, juncional AV e ventricular. A *procainamida* só está disponível em formulação intravenosa (IV) e pode ser usada para tratar arritmias atriais e ventriculares agudas. Contudo, cardioversão, desfibrilação elétrica e *amiodarona* substituíram a *procainamida* na maioria dos usos clínicos. A *disopiramida* é usada no tratamento das arritmias ventriculares como alternativa à *procainamida* e à *quinidina*, e pode ser usada também para manutenção do ritmo sinusal na fibrilação atrial ou *flutter*.

3. **Farmacocinética:** O *sulfato* ou *gliconato de quinidina* é rápido e quase completamente absorvido após administração oral. Ele sofre extensa biotransformação primariamente pela isoenzima hepática CYP3A4, formando metabólitos ativos. A *procainamida* tem duração de ação relativamente curta, de 2 a 3 horas. Parte da *procainamida* é acetilada no fígado em N-acetilprocainamida (Napa), que prolonga a duração do potencial de ação. Assim, a Napa tem as propriedades e os efeitos adversos de um fármaco da classe III. Ela é eliminada pelos rins, e as dosagens de *procainamida* precisam ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal. A *disopiramida* é bem absorvida após administração oral. Ela é biotransformada no fígado a um metabólito menos ativo e vários inativos. A *disopiramida* é substrato da CYP3A4. Cerca de metade do fármaco é excretado inalterado pelos rins.

4. **Efeitos adversos:** Doses elevadas de *quinidina* podem induzir sintomas de cinchonismo (p. ex., visão turva, zumbido, cefaleia, desorientação e psicose). Interações de fármacos são comuns com a *quinidina,* pois ela inibe a CYP2D6 e a glicoproteína P. A administração IV de *procainamida* pode causar hipotensão. A *disopiramida* é que tem mais efeitos adversos anticolinérgicos dos fármacos da classe IA (p. ex., boca seca, retenção urinária, visão turva e constipação). *Quinidina* e *disopiramida* devem ser usadas com cautela com inibidores potentes da CYP3A4.

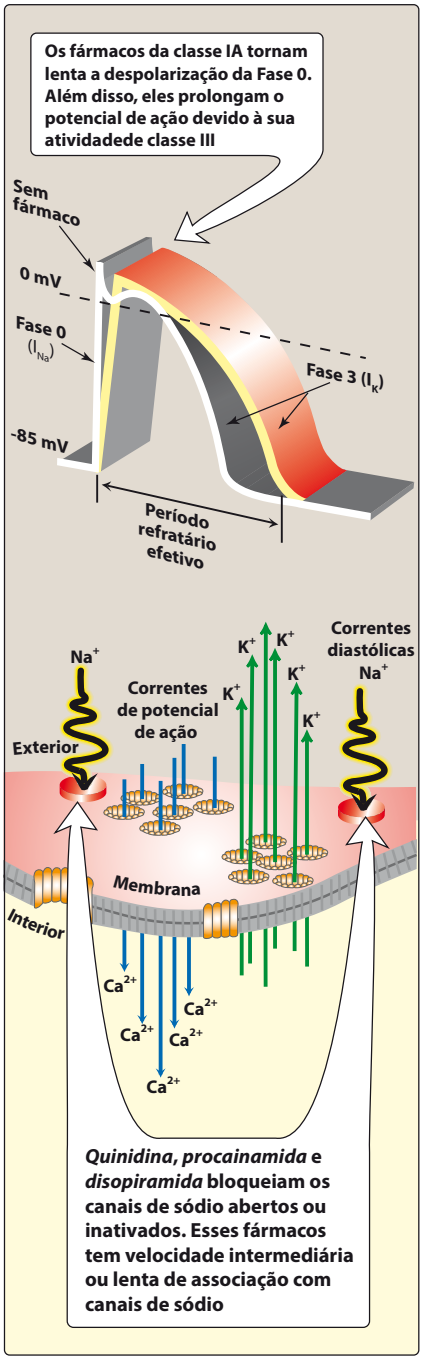



**Figura 20.5**

Diagrama esquemático dos efeitos de fármacos da classe IA. $I_{Na}$ e $I_K$ são correntes transmembrana decorrentes do movimento de $Na^+$ e $K^+$, respectivamente.

## C. Antiarrítmicos da classe IB: lidocaína e mexiletina

Os fármacos da classe IB se associam e se dissociam rapidamente dos canais de sódio. Assim, as ações dos fármacos da classe IB se manifestam quando a célula cardíaca está despolarizada ou disparando rapidamente. Os fármacos da classe IB, *lidocaína* e *mexiletina*, são úteis para tratar arritmias ventriculares.

1. **Mecanismo de ação:** Além de bloquear o canal de sódio, *lidocaína* e *mexiletina* encurtam a repolarização de fase 3 e diminuem a duração do potencial de ação (Fig. 20.6).

booksmedicos.org

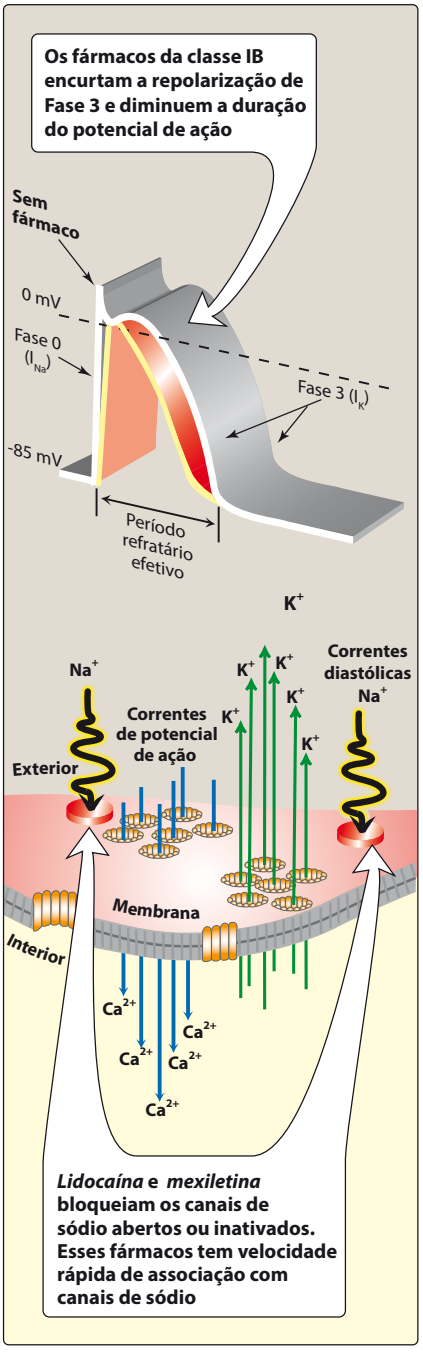



**Figura 20.6**

Diagrama esquemático dos efeitos dos fármacos da classe IB. $I_{Na}$ e $I_K$ são correntes transmembrana decorrentes do movimento de $Na^+$ e $K^+$, respectivamente.

2. **Usos terapêuticos:** Ainda que a *amiodarona* tenha suplantado a *lidocaína* para uso na fibrilação ventricular ou na taquicardia ventricular (TV) sem pulso, a *lidocaína* pode ser útil como alternativa. A *lidocaína* pode ser usada também na TV polimórfica ou em associação com *amiodarona* na tempestade TV. Ela não reduz a velocidade de condução de forma marcante e, assim, tem poucos efeitos nas arritmias atrial ou juncional AV. A *mexiletina* é usada para o tratamento crônico das arritmias ventriculares, com frequência em associação com *amiodarona.*

3. **Farmacocinética:** A *lidocaína* é administrada por via IV devido à extensa biotransformação de primeira passagem no fígado, que impede a administração oral. Ela é desalquilada a dois metabólitos menos ativos, primariamente pela CYP1A2, com papel menor pela CYP3A4. A *lidocaína* deve ser monitorada atentamente quando dada em associação com fármacos que afetam as isoenzimas CYP. Como a *lidocaína* é um fármaco de alta extração, fármacos que diminuem o fluxo sanguíneo hepático (β-bloqueadores) podem exigir ajuste da dose da *lidocaína*. A *mexiletina* é bem absorvida após administração oral. Ela é biotransformada no fígado, primariamente pela CYP2D6, a metabólitos inativos e excretada principalmente por via biliar.

4. **Efeitos adversos:** A *lidocaína* tem um índice terapêutico bastante amplo. Ela pouco interfere na função ventricular esquerda e não tem efeito inotrópico negativo. Os efeitos no sistema vernoso central (SNC) incluem nistagmo (indicador precoce de toxicidade), sedação, fala enrolada, parestesia, agitação, confusão e convulsões, que frequentemente limitam a duração da infusão contínua. A *mexiletina* tem índice terapêutico estreito, e deve-se ter cautela ao administrá-la com fármacos inibidores da CYP2D6. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, êmese e dispepsia.

## D. Antiarrítmicos da classe IC: flecainida e propafenona

Esses fármacos se dissociam lentamente dos canais de sódio em repouso e têm efeitos proeminentes, mesmo em frequências cardíacas normais. Vários estudos têm sérias dúvidas sobre a segurança dos fármacos da classe IC, particularmente em pacientes com doença cardíaca estrutural.

1. **Mecanismo de ação:** A *flecainida* suprime a ascensão da fase 0 nas fibras de Purkinje e miocárdicas (Fig. 20.7). Isso causa redução acentuada da velocidade de condução em todo tecido cardíaco, com pouco efeito na duração do potencial de ação e no período refratário. A automaticidade é reduzida pelo aumento do potencial limiar, em vez da diminuição na inclinação da despolarização na fase 4. A *flecainida* também bloqueia os canais de potássio, aumentando a duração do potencial de ação, ainda mais do que a *propafenona*. A *propafenona*, como a *flecainida*, retarda a condução em todo tecido cardíaco, mas não bloqueia os canais de potássio.

2. **Usos terapêuticos:** A *flecainida* é útil na manutenção do ritmo sinusal no *flutter* atrial ou na fibrilação em pacientes sem doença cardíaca estrutural (hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, doença cardíaca aterosclerótica) e no tratamento de arritmias ventriculares refratárias. A *flecainida* tem efeito inotrópico negativo

booksmedicos.org

e pode agravar a insuficiência cardíaca crônica. O uso de *propafenona* é restrito principalmente nas arritmias atriais: controle do ritmo da fibrilação ou *flutter* atrial e profilaxia da taquicardia supraventricular paroxística em pacientes com taquicardias AV reentrantes. A última indicação se beneficia das propriedades β-bloqueadoras da *propafenona.*

3. **Farmacocinética:** A *flecainida* é absorvida por via oral e biotransformada pela CYP2D6 a múltiplos metabólitos. O fármaco original e os metabólitos são eliminados principalmente pelos rins; assim, pode ser necessário ajustar a dosagem na doença renal. A *propafenona* é biotransformada a metabólitos ativos primariamente via CYP2D6 e também via CYP1A2 e CYP3A4. Os metabólitos são excretados na urina e nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** A *flecainida* é geralmente bem tolerada, com visão turva, tontura e náuseas ocorrendo mais frequentemente. A *propafenona* tem perfil similar de efeitos adversos, mas pode causar broncoespasmo devido aos seus efeitos β-bloqueadores. Ela deve ser evitada em pacientes com asma. A *propafenona* também é inibidora da glicoproteína P. Os dois fármacos devem ser usados com cautela com inibidores potentes da CYP2D6.

## IV. ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE II

Os fármacos da classe II são β-antagonistas adrenérgicos ou β-bloqueadores. Eles reduzem a despolarização de fase 4; assim, deprimem a automaticidade, prolongam a condução AV e diminuem a frequência e a contratilidade cardíacas. Os fármacos da classe II são úteis no tratamento de taquiarritmias causadas por aumento da atividade simpática. Eles também são usados contra *flutter* e fibrilação atrial e contra a taquicardia de reentrada no nó AV. Além disso, os β-bloqueadores previnem as arritmias ventriculares ameaçadoras à vida que podem causar infarto do miocárdio. (Nota: em contraste com os bloqueadores dos canais de sódio, os β-bloqueadores e os compostos da classe III, como *sotalol* e *amiodarona*, têm uso crescente.)

O *metoprolol* é o β-antagonista adrenérgico mais amplamente usado no tratamento de arritmias cardíacas. Comparado aos β-bloqueadores não seletivos, como *propranolol*, ele reduz o risco de broncoespasmo. É extensamente biotransformado no fígado, primariamente pela CYP2D6, e entra no SNC (menos do que o *propranolol*, mas mais do que o *atenolol*). O *esmolol* é um β-bloqueador de ação muito curta usado por via IV no tratamento de arritmias agudas que ocorrem durante cirurgias ou situações emergenciais. Tem início de ação rápido e meia-vida curta, tornando-o ideal para situações agudas e limitando o perfil de efeitos adversos. O *esmolol* é rapidamente biotransformado pelas esterases nos eritrócitos. Como tal, não tem interações farmacocinéticas.

## V. ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE III

Os fármacos da classe III bloqueiam os canais de $K^+$ e, assim, diminuem o efluxo de potássio durante a repolarização das células cardíacas. Esses fármacos prolongam a duração do potencial de ação sem alterar a fase 0 de despolarização ou o potencial de repouso da membrana (Fig. 20.8). Ao contrário, eles prolongam o período refratário efetivo aumentando a refratariedade. Todos os fármacos da classe III têm potencial de induzir arritmias.

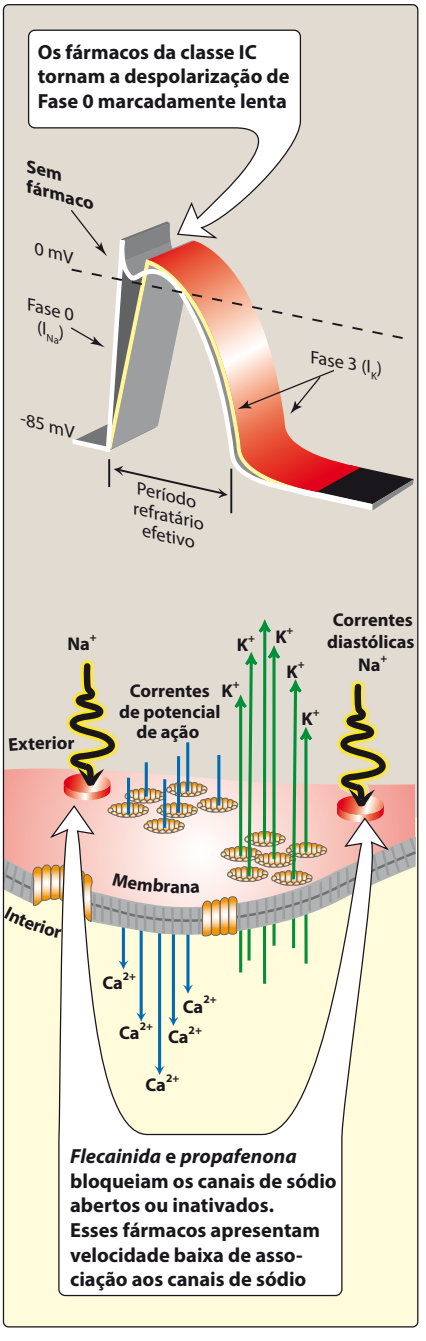



**Figura 20.7**

Diagrama esquemático dos efeitos dos fármacos da classe IC. $I_{Na}$ e $I_K$ são correntes transmembrana decorrentes do movimento de $Na^+$ e $K^+$, respectivamente.

booksmedicos.org

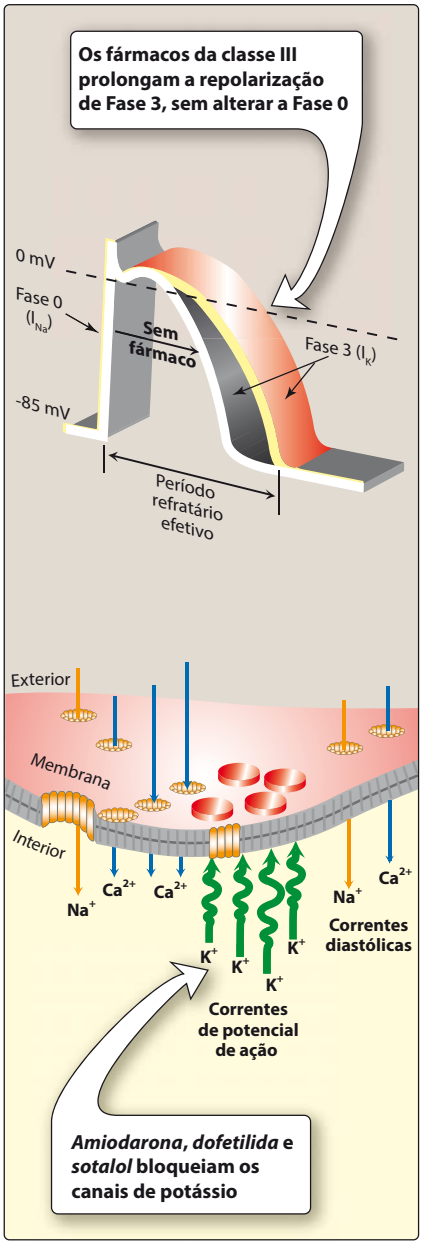



**Figura 20.8**

Diagrama esquemático dos efeitos dos fármacos da classe III. $I_{Na}$ e $I_K$ são correntes transmembrana decorrentes do movimento de $Na^+$ e $K^+$, respectivamente.

## A. Amiodarona

1. **Mecanismo de ação:** A *amiodarona* contém iodo e é estruturalmente relacionada com a tiroxina. Ela apresenta efeitos complexos, mostrando ações de fármacos das classes I, II, III e IV, bem como atividade α-bloqueadora. Seu efeito dominante é o prolongamento da duração do potencial de ação e do período refratário, bloqueando os canais de $K^+$.

2. **Usos terapêuticos:** A *amiodarona* é eficaz no tratamento de taquiarritmias ventriculares e supraventriculares refratárias graves. A *amiodarona* tem sido a base do tratamento do ritmo da fibrilação e *flutter* atrial. Apesar do seu perfil de efeitos adversos, a *amiodarona* é o antiarrítmico mais comumente empregado e considerado o menos pró-arrítmico dos antiarrítmicos das classes I e III.

3. **Farmacocinética:** A *amiodarona* é absorvida incompletamente após a administração oral. O fármaco é incomum por apresentar meia-vida de várias semanas, e se distribui extensamente no tecido adiposo. Os efeitos clínicos completos podem não ser obtidos até meses após o início do tratamento, a menos que sejam empregadas doses de ataque.

4. **Efeitos adversos:** A *amiodarona* apresenta uma variedade de efeitos tóxicos, incluindo fibrose pulmonar, neuropatia, hepatotoxicidade, depósitos na córnea, neurite óptica, coloração azul-acinzentada da pele e hipo ou hipertiroidismo. Todavia, o uso de dosagens baixas e monitoração cuidadosa reduzem a toxicidade e mantêm a eficácia clínica. A *amiodarona* está sujeita a numerosas interações de fármacos, pois é biotransformada pela CYP3A4 e serve como inibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e glicoproteína P.

## B. Dronedarona

A *dronedarona* é um derivado benzofurano da *amiodarona*. Ela é menos lipofílica, tem menor acúmulo tecidual e menor meia-vida sérica que a *amiodarona*. Não tem moléculas de iodo que são responsáveis pelas disfunções tireóideas associadas com a *amiodarona*. Como a *amiodarona*, ela tem ações das classes I, II, III e IV. A *dronedarona* tem perfil de efeitos adversos mais favorável do que a *amiodarona,* mas ainda pode causar insuficiência hepática. É contraindicada para quem tem sintomas de insuficiência hepática ou fibrilação atrial permanente, devido ao aumento do risco de morte. Atualmente, a *dronedarona* é usada para manter o ritmo sinusal na fibrilação ou *flutter* atrial, mas é menos eficaz que a *amiodarona*.

## C. Sotalol

O *sotalol*, embora seja um antiarrítmico da classe III, também apresenta atividade β-bloqueadora não seletiva e potente. O isômero levorrotatório (*l-sotalol*) tem atividade β-bloqueadora, e o *d-sotalol* tem ação antiarrítmica da classe III. O *sotalol* bloqueia a corrente de saída rápida de potássio, conhecida como retificação retardada. Esse bloqueio prolonga a despolarização e a duração do potencial de ação, prolongando, assim, o período refratário efetivo. O *sotalol* é usado na manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial, *flutter* atrial ou taquicardia supraventricular paroxística refratária e no tratamento de arritmias ventriculares. Como o *sotalol* tem propriedades β-bloqueadoras, ele é usado comumente para essas indicações em pacientes com hipertrofia

booksmedicos.org

ventricular esquerda ou doença cardíaca aterosclerótica. Este fármaco pode causar os efeitos adversos típicos dos β-bloqueadores, mas tem menos efeitos adversos quando comparado com outros antiarrítmicos. O intervalo de dosificações deve ser estendido em pacientes com doença renal, pois a eliminação é por essa via. Para reduzir o risco de efeitos pró-arrítmicos, o *sotalol* costuma ser iniciado no hospital sob monitoração do intervalo QT.

### D. Dofetilida

A *dofetilida* é um bloqueador do canal de potássio puro. Ela pode ser usada como fármaco antiarrítmico de primeira linha em pacientes com fibrilação atrial persistente e insuficiência cardíaca ou em pacientes com doença arterial coronariana. Devido ao risco de pró-arritmias, a *dofetilida* é iniciada no paciente hospitalizado. A meia-vida desse fármaco oral é de 5 horas. O fármaco é excretado principalmente pela urina, inalterado. Fármacos que inibem a secreção tubular ativa são contraindicados.

### E. Ibutilida

A *ibutilida* é um bloqueador dos canais de potássio que também ativa a corrente de entrada de sódio (ações mistas de classes III e IA). É o fármaco de escolha para a conversão química do *flutter* atrial, mas a cardioversão elétrica suplantou seu uso. A *ibutilida* sofre extensa biotransformação de primeira passagem e não é usada por via oral. Devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e pró-arritmia, o início da *ibutilida* é restrito ao paciente hospitalizado.

## VI. ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IV

Os fármacos da classe IV são os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridinas *verapamil* e *diltiazem*. Embora haja canais de cálcio voltagem-sensíveis em muitos tecidos diferentes, o principal efeito dos bloqueadores dos canais de cálcio ocorre no músculo liso vascular e no coração. O *verapamil* tem maior ação no coração do que no músculo liso vascular, e o *diltiazem* tem uma ação intermediária. No coração, *verapamil* e *diltiazem* somente se ligam a canais voltagem-sensíveis, despolarizados abertos, diminuindo, assim, a corrente de entrada levada pelo cálcio. Eles previnem a repolarização até que se dissociem do canal, resultando em diminuição da velocidade da despolarização espontânea da fase 4. Esses fármacos são, por isso, dependentes do uso. Eles também diminuem a velocidade de condução em tecidos que dependem de correntes de cálcio, como os nós AV e SA (Fig. 20.9). São mais eficazes contra as arritmias atriais do que contra as ventriculares. Eles são úteis no tratamento de taquicardia supraventricular de reentrada e na redução da frequência ventricular no *flutter* e na fibrilação atriais. Os dois fármacos são biotransformados no fígado pela CYP3A4. Ajustes de dosagem podem ser necessários em pacientes com disfunção hepática. Ambos também são inibidores da CYP3A4, bem como substratos e inibidores da glicoproteína P. Como tais, são sujeitos a várias interações com fármacos.

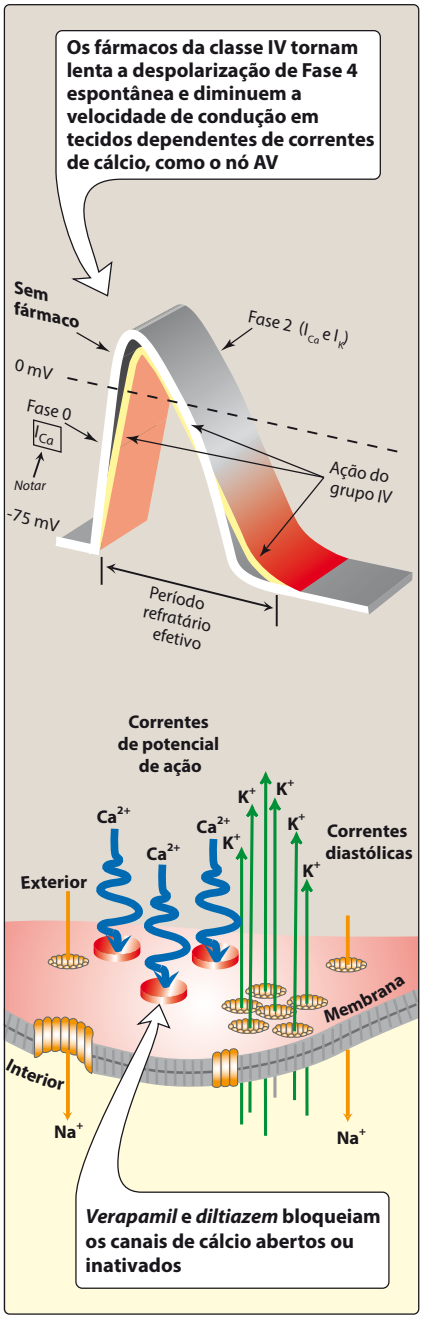



**Figura 20.9**

Diagrama esquemático dos efeitos dos fármacos da classe IV. $I_{Ca}$ e $I_K$ são correntes transmembrana decorrentes do movimento de $Ca^+$ e $K^+$, respectivamente.

## VII. OUTROS ANTIARRÍTMICOS

### A. Digoxina

A *digoxina* inibe a bomba $Na^+/K^+$-adenosina trifosfatase (ATPase), diminuindo o período refratário nas células miocárdicas atriais e

booksmedicos.org

ventriculares, enquanto prolonga o período refratário efetivo e diminui a velocidade de condução no nódulo AV. A *digoxina* é usada para controlar a velocidade de resposta ventricular na fibrilação ou no *flutter* atrial; contudo, a estimulação simpática facilmente supera o efeito inibidor da *digoxina*. Em concentrações tóxicas, a *digoxina* causa batimentos ventriculares ectópicos que podem resultar em taquicardia ventricular e fibrilação. (Nota: as concentrações séricas mínimas de 1-2 ng/mL são desejáveis contra fibrilação ou *flutter* atrial, ao passo que concentrações mais baixas, de 0,5-0,8 ng/mL, são usadas contra a insuficiência cardíaca sistólica.)

### B. Adenosina

A *adenosina* é um nucleosídeo de ocorrência natural que, em doses altas, diminui a velocidade de condução, prolonga o período refratário e diminui a automaticidade no nó AV. A *adenosina* por via IV é o fármaco de escolha para abolir taquicardia supraventricular aguda. Ela tem baixa toxicidade, mas causa rubor, dor torácica e hipotensão. A *adenosina* tem duração de ação extremamente curta (cerca de 10-15 segundos), devido à rápida captação pelos eritrócitos e pelas células endoteliais.

### C. Sulfato de magnésio

O *magnésio* é necessário para o transporte de sódio, cálcio e potássio através das membranas celulares. Ele diminui a velocidade de formação de impulsos no nó SA e prolonga o tempo de condução ao longo do tecido cardíaco. O sal usado para tratar arritmias é o *sulfato de magnésio* via IV, pois o magnésio oral não é eficaz no caso de arritmia. Mais surpreendentemente, o *magnésio* é a substância de escolha para o tratamento de arritmia potencialmente fatal, *torsade de pointes* e arritmias induzidas por *digoxina*.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

20.1 Uma paciente de 60 anos teve infarto do miocárdio. Qual dos seguintes fármacos deve ser usado para prevenir a arritmia que pode ocorrer após o infarto e ameaçar a vida desta paciente?

A. *Digoxina.*
B. *Flecainida.*
C. *Metoprolol.*
D. *Procainamida.*
E. *Quinidina.*

Resposta correta = C. Os β-bloqueadores, como *metoprolol*, previnem arritmias que ocorrem subsequentemente ao infarto do miocárdio. Nenhum dos outros fármacos se mostrou eficaz na prevenção de arritmias pós-infarto. A *flecainida* deve ser evitada em pacientes com doença estrutural no coração.

20.2 A supressão de arritmias resultantes de um foco de reentrada é mais provável de ocorrer se o fármaco:

A. Tiver efeitos vagomiméticos no nó AV.
B. For um β-bloqueador.
C. Converter um bloqueio unidirecional em um bloqueio bidirecional.
D. Reduzir a velocidade de condução através do átrio.
E. Apresentar efeitos tipo atropina no nó AV.

Resposta correta = C. A teoria atual afirma que a arritmia de reentrada é causada por lesão do músculo cardíaco, de forma que a velocidade de condução através da área lesada é reduzida em uma única direção. Um fármaco que previna a condução em ambas as direções através da área lesionada interrompe a arritmia de reentrada. Os antiarrítmicos da classe I, como a *lidocaína*, são capazes de produzir bloqueio bidirecional. As outras escolhas não apresentam qualquer efeito direto na direção do bloqueio de condução através do músculo cardíaco lesionado.

booksmedicos.org

20.3 Um homem de 57 anos está sendo tratado de uma arritmia atrial. Ele se queixa de boca seca, visão turva e dificuldade urinária. Qual antiarrítmico ele mais provavelmente está usando?

A. *Metoprolol.*
B. *Disopiramida.*
C. *Dronedarona.*
D. *Sotalol.*

Resposta correta = B. Sintomas de boca seca, visão turva e dificuldade de urinar são característicos do efeito adverso anticolinérgico causado pelos antiarrítmicos da classe IA (neste caso, a *disopiramida*). Os outros fármacos não causam efeitos anticolinérgicos.

20.4 Uma mulher de 58 anos está sendo tratada para a supressão crônica de uma arritmia ventricular. Depois de 1 semana de tratamento, ela se queixa de sentir forte dor de estômago e azia. Qual dos seguintes antiarrítmicos é a causa provável desses sinais e sintomas?

A. *Amiodarona.*
B. *Digoxina.*
C. *Mexiletina.*
D. *Propranolol.*
E. *Quinidina.*

Resposta correta = C. O paciente exibe um efeito adverso clássico da *mexiletina*. Nenhum dos outros fármacos listados é causa provável de dispepsia.

20.5 Uma paciente de 78 anos acaba de ser diagnosticada com fibrilação atrial. No momento, ela não tem sintomas de palpitação ou fadiga. Qual fármaco apropriado para iniciar o controle da frequência cardíaca como paciente ambulatorial?

A. *Amiodarona.*
B. *Dronedarona.*
C. *Esmolol.*
D. *Flecainida.*
E. *Metoprolol.*

Resposta correta = E. Somente C e E são opções para controlar a frequência cardíaca. As outras opções são usadas para controlar ritmo em pacientes com fibrilação atrial. Como *esmolol* é somente para via IV, a única opção para iniciar como paciente ambulatorial é o *metoprolol*.

20.6 Qual das seguintes alternativas é correta com relação à *digoxina* usada contra fibrilação atrial?

A. A *digoxina* atua bloqueando canais de cálcio voltagem-sensíveis.
B. A *digoxina* é usada para controle do ritmo em pacientes com fibrilação atrial.
C. A *digoxina* aumenta a velocidade de condução através do nó AV.
D. Níveis de 1-2 ng/mL de *digoxina* são desejáveis no tratamento da fibrilação atrial.

Resposta correta = D. A *digoxina* atua inibindo a bomba $Na^+/K^+$-ATPase. Ela diminui a velocidade de condução por meio do nó AV e é usada para controle da frequência na fibrilação atrial (não para o controle do ritmo). Concentrações de *digoxina* entre 1 e 2 ng/mL exibem efeito cronotrópico negativo na fibrilação ou no *flutter* atrial, mais provavelmente. A concentração sérica entre 0,5 e 0,8 ng/mL é para o controle sintomático da insuficiência cardíaca.

20.7 Todos os seguintes são efeitos adversos da *amiodarona*, EXCETO:

A. Cinchonismo.
B. Hipotiroidismo.
C. Hipertiroidismo.
D. Fibrose pulmonar.
E. Coloração azulada da pele.

Resposta correta = A. Cinchonismo é uma constelação de sintomas (visão turva, zumbidos, cefaleia, psicose) que ocorrem com *quinidina*. Todas as demais opções são efeitos adversos da *amiodarona* e requerem monitoração cuidadosa.

20.8 Qual arritmia pode ser tratada com *lidocaína*?

A. Taquicardia ventricular supraventricular paroxística.
B. Fibrilação atrial.
C. *Flutter* atrial.
D. Taquicardia ventricular.

Resposta correta = D. A *lidocaína* tem pouco efeito no tecido atrial ou nó AV; assim, é usada nas arritmias ventriculares, como a taquicardia ventricular.

20.9 O médico deseja iniciar um medicamento para controlar o ritmo de uma fibrilação atrial. Qual das seguintes doenças coexistentes recomenda iniciar com *flecainida*?

A. Hipertensão.
B. Hipertrofia ventricular esquerda.
C. Doença da artéria coronária.
D. Insuficiência cardíaca.

Resposta correta = A. Como a *flecainida* pode aumentar o risco de morte cardíaca súbita nos pacientes com história de doença cardíaca estrutural, somente a opção A permite a iniciação com esse fármaco. Doenças cardíacas estruturais incluem hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e doença cardíaca aterosclerótica.

booksmedicos.org

20.10 Qual das afirmações com relação à *dronedarona* é correta?

A. A *dronedarona* é mais eficaz que a *amiodarona*.
B. O prolongamento do intervalo QT não é um risco com a *dronedarona*.
C. A *dronedarona* aumenta o risco de morte em pacientes com fibrilação atrial permanente ou insuficiência cardíaca sintomática.
D. Não há necessidade de monitorar a função hepática com uso de *dronedarona*.

Resposta correta = C. A *dronedarona* não é tão eficaz como a *amiodarona*. O prolongamento do intervalo QT é o risco com este fármaco, e a função hepática deve ser monitorada ao tomar *dronedarona*, pois aumenta o risco de insuficiência hepática. A *dronedarona* é contraindicada em quem tem sintomas de insuficiência hepática ou fibrilação atrial permanente, devido ao aumento do risco de morte.

booksmedicos.org

# 21

# Antianginosos

Kristyn Mulqueen

## I. RESUMO

A doença aterosclerótica das artérias coronárias, também denominada doença das artérias coronárias (DAC) ou doença isquêmica cardíaca (DIC), é a causa mais comum de mortalidade em todo o mundo. As lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias podem obstruir o fluxo de sangue, levando ao desequilíbrio entre demanda e suprimento de oxigênio ao miocárdio, que se apresenta como angina estável ou síndrome coronária aguda (infarto do miocárdio [IM] ou angina instável). Espasmos do músculo liso vascular também podem impedir o fluxo de sangue, reduzir a perfusão e causar isquemia e dor anginosa.

Angina *pectoris* (ou angina de peito) típica é uma dor torácica compressiva, súbita e grave que irradia pelo pescoço, pela mandíbula, pelas costas e pelos braços. Os pacientes também podem apresentar dispneia ou sintomas atípicos, como indigestão, náuseas, êmese ou diaforese. Os episódios autolimitados de isquemia miocárdica (angina estável) são transitórios e não resultam em morte celular; contudo, síndromes coronárias agudas e isquemia crônica podem levar a deterioração da função cardíaca, insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita.

Todos os pacientes com DIC e angina devem receber tratamento dirigido por orientação médica, com ênfase em modificações do estilo de vida (como parar de fumar, realizar atividade física, controlar o peso) e gestão de fatores de risco modificáveis (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia) para reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular. Os fármacos usados para lidar com a angina estável são resumidos na Figura 21.1.

| β-BLOQUEADORES |
|---|
| *Atenolol* |
| *Bisoprolol* |
| *Metoprolol* |
| *Propranolol* |
| **BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (Di-hidropiridinas)** |
| *Anlodipino* |
| *Felodipino* |
| *Nifedipino* |
| **BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (Não di-hidropiridinas)** |
| *Diltiazem* |
| *Verapamil* |
| **NITRATOS** |
| *Dinitrato de isossorbida* |
| *Mononitrato de isossorbida* |
| *Nitroglicerina* |
| **BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO** |
| *Ranolazina* |

**Figura 21.1**
Resumo dos antianginosos.

## II. TIPOS DE ANGINA

A angina *pectoris* apresenta três padrões: 1) angina típica, clássica, estável ou induzida por esforço; 2) angina instável; e 3) angina de Prinzmetal, variante, vasoespástica ou de repouso. Elas são causadas por várias combinações de aumento da demanda do miocárdio e diminuição de sua perfusão.

booksmedicos.org

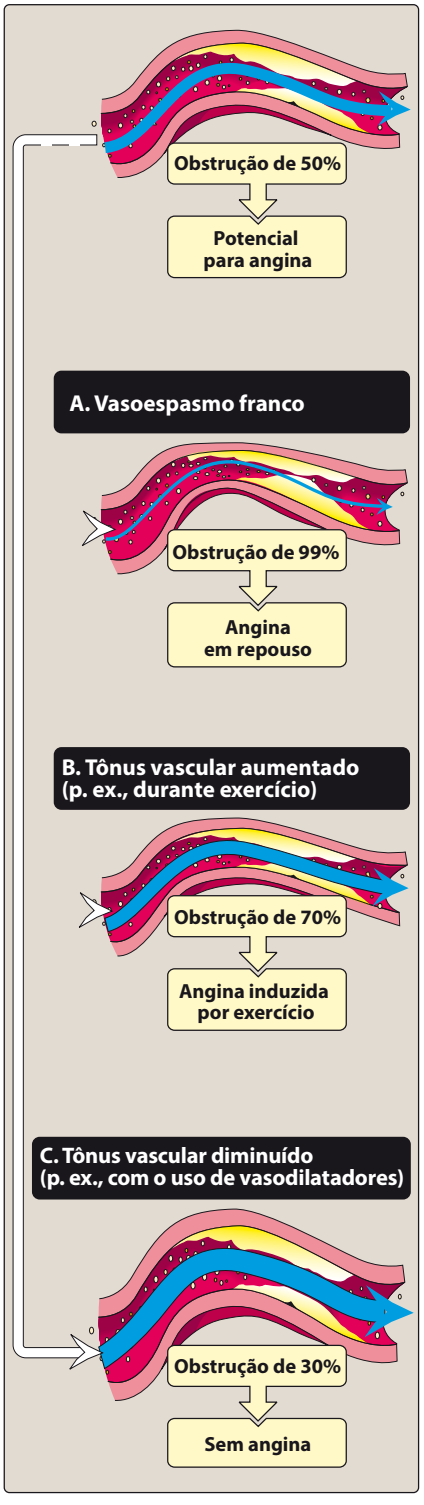



**Figura 21.2**

Fluxo de sangue na artéria coronária parcialmente bloqueado com placas ateroscleróticas.

## A. Angina típica, clássica, estável ou induzida por esforço

A angina clássica é a forma mais comum de angina e, por essa razão, é denominada também angina *pectoris* típica. Geralmente, é caracterizada por uma sensação de queimação, peso ou pressão no peito de curta duração. Alguns episódios isquêmicos podem apresentar-se de modo atípico – com extrema fadiga, náusea ou diaforese –, e outros podem não estar associados com quaisquer sintomas (angina silenciosa). Apresentações atípicas são mais comuns em mulheres, pacientes diabéticos e idosos.

A angina clássica é causada pela redução da perfusão coronariana em consequência da obstrução fixa da artéria coronária produzida por aterosclerose. Devido à obstrução fixa, o suprimento de sangue não consegue aumentar, e o coração se torna vulnerável à isquemia quando há aumento da demanda, como aquela produzida durante atividade física, excitação emocional ou qualquer outra causa que aumente a carga de trabalho cardíaco (Fig. 21.2). A angina *pectoris* típica é prontamente aliviada pelo repouso ou com *nitroglicerina*. Quando o padrão da dor torácica e a intensidade do esforço necessário para iniciar as dores torácicas não variam durante um tempo, a angina é denominada angina estável.

## B. Angina instável

A angina instável é classificada entre a angina estável e o IM. Na angina instável, a dor torácica ocorre com maior frequência, duração e intensidade e pode ser desencadeada por esforço progressivamente menor. Qualquer episódio de angina de repouso com mais de 20 minutos, qualquer nova angina, qualquer angina aumentando (crescendo) ou mesmo o desenvolvimento súbito de falta de ar é sugestivo de angina instável. Os sintomas não aliviam com repouso ou *nitroglicerina*. A angina instável é uma forma de síndrome coronariana aguda e exige hospitalização e tratamento mais agressivo para prevenir a progressão para IM e morte.

## C. Angina de Prinzmetal, variante, vasoespástica ou de repouso

A angina de Prinzmetal é um padrão incomum de angina episódica que ocorre em repouso e resulta de espasmo da artéria coronária. Os sintomas são causados pela diminuição do fluxo sanguíneo ao músculo cardíaco pelo espasmo da artéria coronária. Embora os indivíduos com essa forma de angina possam apresentar aterosclerose coronariana significativa, os ataques de angina não são relacionados com atividade física, frequência cardíaca ou pressão arterial. A angina de Prinzmetal em geral responde prontamente aos vasodilatadores coronários como *nitroglicerina* e bloqueadores dos canais de cálcio.

## D. Síndrome coronariana aguda

A síndrome coronariana aguda é uma emergência que resulta comumente da ruptura de uma placa aterosclerótica e trombose parcial ou completa de uma artéria coronária. A maioria dos casos decorre da ruptura de uma lesão aterosclerótica seguida de ativação da cascata da coagulação pelas plaquetas e vasoconstrição. O processo culmina em trombose intraluminal e oclusão vascular. Se o trombo obstrui a maior parte do vaso e se a oclusão não é combatida, pode ocorrer necrose do músculo cardíaco. IM (necrose) caracteriza-se pelo aumento nos níveis séricos de biomarcadores como troponinas e creatinocinase. A síndrome coronária aguda pode se apresentar como IM com elevação do segmento ST, IM sem elevação do segmento ST ou angina instável. (Nota: na angina instável, não há aumento dos biomarcadores de necrose do miocárdio.)

booksmedicos.org

## III. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Quatro tipos de fármacos, usados sozinhos ou em combinação, são comumente usados para tratar pacientes com angina estável: β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos orgânicos e a *ranolazina*, que é um bloqueador dos canais de sódio (Fig. 21.1). Esses fármacos ajudam a equilibrar o suprimento de oxigênio cardíaco e a demanda, afetando a pressão arterial, o retorno venoso, a frequência e a contratilidade cardíacas. A Figura 21.3 resume o tratamento da angina em pacientes com doenças concomitantes, e a Figura 21.4 fornece um algoritmo de tratamento para pacientes com angina estável.

## IV. BLOQUEADORES β-ADRENÉRGICOS

Os bloqueadores β-adrenérgicos diminuem a demanda de oxigênio do miocárdio, bloqueando os receptores $\beta_1$ e resultando em diminuição da frequência, da contratilidade e do débito cardíacos e da pressão arterial. Esses fármacos reduzem a demanda de oxigênio pelo miocárdio durante o exercício e no repouso. Assim, reduzem a frequência e a gravidade dos ataques de angina. Os β-bloqueadores podem ser usados para aumentar a duração e a tolerância do exercício em pacientes com angina induzida por esforço. Os β-bloqueadores são recomendados como tratamento antianginoso inicial em todos os pacientes, a menos que haja contraindicação. (Nota: a exceção a essa regra é a angina vasoespástica, na qual os β-bloqueadores são ineficazes e podem até

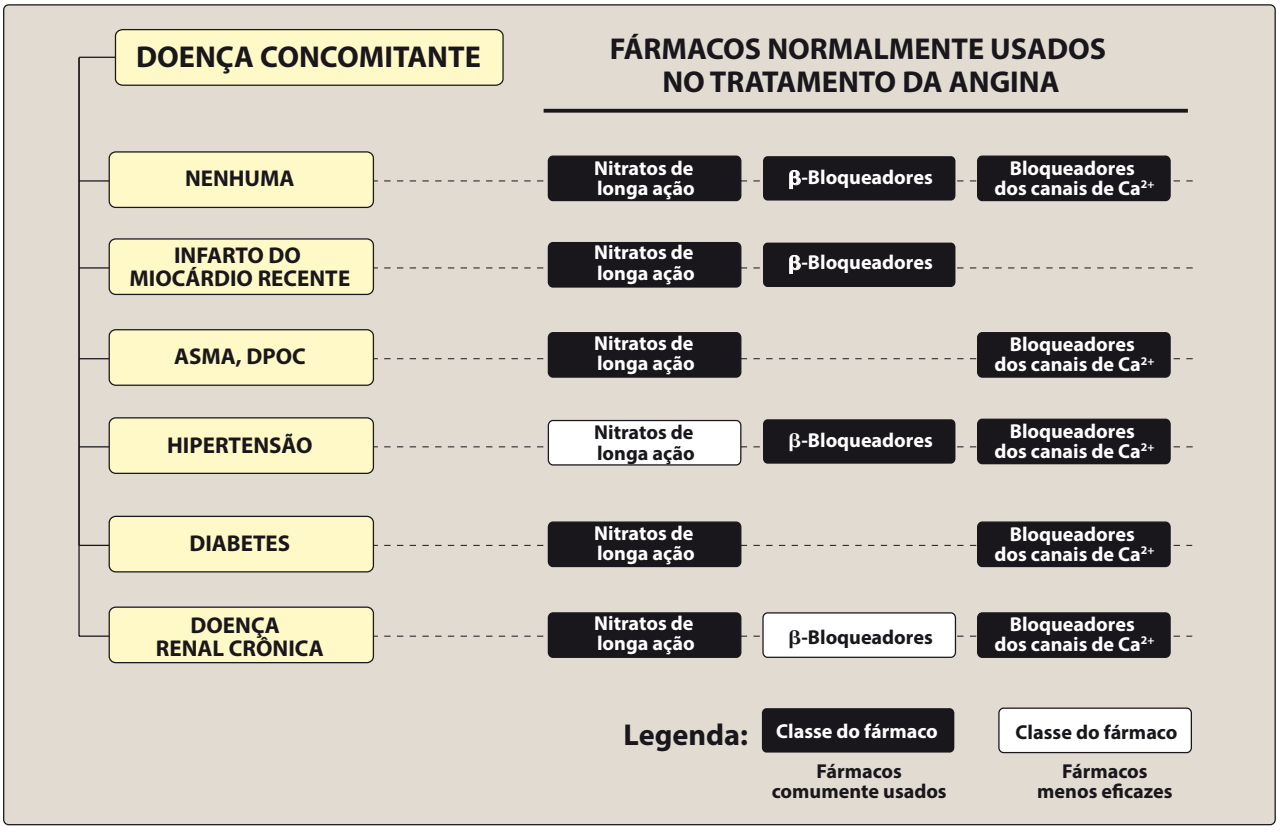



**Figura 21.3**

Tratamento da angina em pacientes com doenças concomitantes.

booksmedicos.org

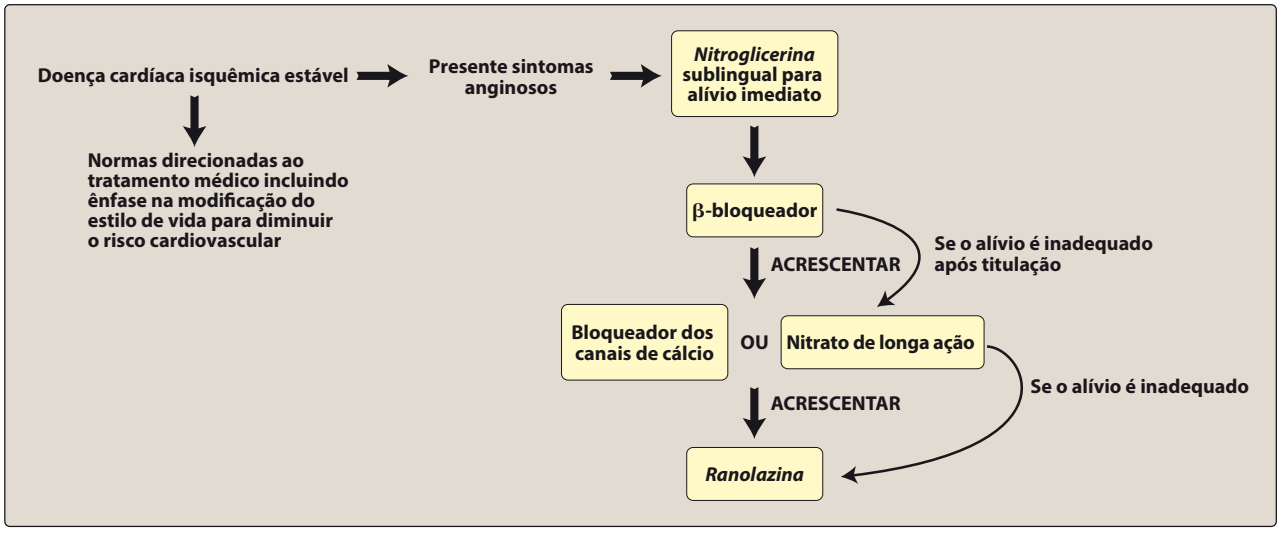



**Figura 21.4**

Algoritmo para tratamento visando à redução dos sintomas em pacientes com angina estável.

mesmo agravar os sintomas.) Os β-bloqueadores diminuem o risco de morte e IM em pacientes que tiveram um IM prévio e também reduz a mortalidade em pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Fármacos com atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), como o *pindolol*, devem ser evitados em pacientes com angina e naqueles que tiveram um IM. O *propranolol* é o protótipo dessa classe de compostos, mas não é cardiosseletivo (ver Cap. 7). Por isso, outros β-bloqueadores, como *metoprolol* e *atenolol*, são preferidos. (Nota: todos os β-bloqueadores são não seletivos em doses altas e podem inibir receptores $\beta_2$.) Os β-bloqueadores devem ser evitados em pacientes com bradicardia grave; contudo, podem ser usados em pacientes com diabetes, doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crônica enquanto forem monitorados atentamente. Os β-bloqueadores não seletivos devem ser evitados em pacientes com asma. (Nota: é importante não interromper abruptamente o uso do β-bloqueador. A dosagem deve ser reduzida gradualmente por 2 a 3 semanas para evitar angina de rebote, IM e hipertensão.)

## V. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

O cálcio é essencial para a contração muscular. Na isquemia, o influxo de cálcio aumenta devido à despolarização da membrana provocada pela hipóxia. Isso, por sua vez, promove a atividade de várias enzimas que consomem trifosfato de adenosina (ATP), esgotando, assim, os estoques de energia e agravando a isquemia. Os bloqueadores dos canais de cálcio protegem o tecido inibindo a entrada de cálcio nas células cardíacas e musculares lisas dos leitos arteriais coronarianos e sistêmicos. Portanto, todos os bloqueadores dos canais de cálcio são vasodilatadores arteriolares que causam diminuição do tônus dos músculos lisos e da resistência vascular. Esses fármacos afetam primariamente a resistência de músculos lisos arteriolares coronarianos e periféricos. No tratamento da angina causada por esforço, os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, reduzindo a resistência vascular e diminuindo, assim, a pós-carga. Sua eficácia na angina vasoespástica deve-se ao relaxamento das artérias coronárias. (Nota: o *verapamil* afeta principalmente o miocárdio, e o

booksmedicos.org

*anlodipino* exerce efeito maior nos músculos lisos nos vasos periféricos. O *diltiazem* apresenta ação intermediária.) Todos os bloqueadores dos canais de cálcio baixam a pressão arterial.

### A. Bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridinas

A *amlodipina* é uma di-hidropiridina que atua principalmente como vasodilatador arteriolar. Esse fármaco apresenta efeito mínimo na condução cardíaca. O efeito vasodilatador do *anlodipino* é útil no tratamento da angina variante causada por espasmo coronariano espontâneo. A *nifedipina* é outro fármaco desta classe; ela é administrada geralmente como uma formulação oral de liberação prolongada. (Nota: as di-hidropiridinas de curta ação devem ser evitadas na doença arterial coronariana devido a evidências de aumento de mortalidade após IM e aumento de IM agudo em pacientes hipertensos.)

### B. Bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridinas

O *verapamil* reduz diretamente a condução atrioventricular (AV) cardíaca e diminui a frequência e a contratilidade cardíaca, a pressão arterial e a demanda de oxigênio. O *verapamil* causa maior efeito inotrópico negativo do que o *anlodipino*, mas é um vasodilatador mais fraco. O *verapamil* é contraindicado em pacientes com depressão da função cardíaca preexistente ou anormalidades de condução AV. O *diltiazem* também retarda a condução AV, diminui a velocidade de disparos do marca-passo sinusal e também é vasodilatador da artéria coronária. O *diltiazem* pode aliviar o espasmo da artéria coronária e é particularmente útil em pacientes com angina variante. Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridinas podem agravar a insuficiência cardíaca devido ao efeito inotrópico negativo, e seu uso deve ser evitado nessa população.

## VI. NITRATOS ORGÂNICOS

Esses compostos causam redução na demanda miocárdica de oxigênio, seguida por alívio dos sintomas. Eles são eficazes nas anginas estável, instável e variante.

### A. Mecanismo de ação

Os nitratos orgânicos relaxam o músculo liso vascular por sua conversão intracelular em íons nitrito, e, então, a óxido nítrico, que ativa a guanilatociclase e aumenta o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). O GMPc aumentado leva à desfosforilação das cadeias leves de miosina, resultando em relaxamento do músculo liso vascular (Fig. 21.5). Nitratos como a *nitroglicerina* causam dilatação das veias grandes, o que reduz a pré-carga (retorno venoso ao coração) e, assim,

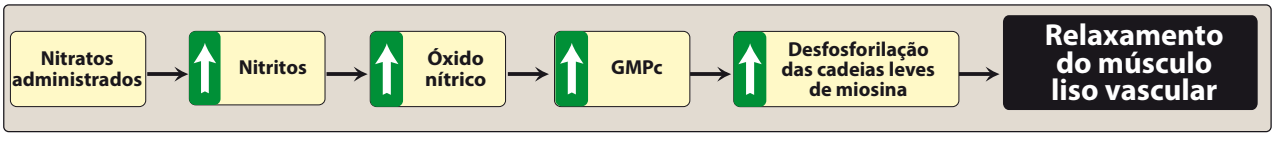



**Figura 21.5**

Efeitos de nitratos e nitritos sobre o músculo liso.
GMPc, 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina.

booksmedicos.org

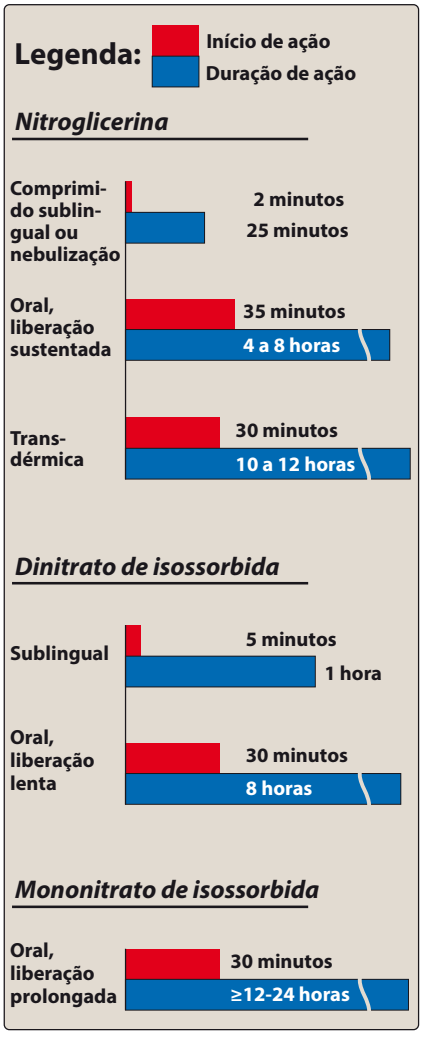



**Figura 21.6**

Tempo para o pico de efeito e a duração de ação de algumas preparações comuns de nitratos orgânicos.

reduz o trabalho do coração. Acredita-se ser esse o principal mecanismo de ação no tratamento da angina. Os nitratos também dilatam os vasos coronarianos, proporcionando aumento na oferta de sangue para o músculo cardíaco.

### B. Farmacocinética

Os nitratos diferem nos seus inícios de ação e velocidade de eliminação. O início da ação varia de 1 minuto para a *nitroglicerina* a 30 minutos para o *mononitrato de isossorbida* (Fig. 21.6). Para o alívio imediato de um ataque de angina, provocado por exercício ou estresse emocional, o fármaco de escolha é a *nitroglicerina* sublingual (ou na forma de nebulizador). Todos os pacientes que sofrem de angina devem ter em mãos *nitroglicerina*, para tratar os ataques agudos. A *nitroglicerina* sofre significativa biotransformação de primeira passagem no fígado. Por isso, ela é comumente administrada por via sublingual ou transdermal (adesivo ou pomada), evitando o efeito de primeira passagem pelo fígado. O *mononitrato de isossorbida* deve sua maior biodisponibilidade e longa duração de ação à sua estabilidade diante da hidrólise hepática. O *dinitrato de isossorbida* por via oral sofre desnitração a dois mononitratos, ambos com atividade antianginosa.

### C. Efeitos adversos

O efeito adverso mais comum dos nitratos orgânicos é a cefaleia. Doses altas de nitratos também podem causar hipotensão postural, rubor facial e taquicardia. Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 como a *sildenafila* potencializam a ação dos nitratos. Para evitar a perigosa hipotensão que pode ocorrer, essa associação é contraindicada.

Rapidamente desenvolve-se tolerância à ação dos nitratos, pois os vasos sanguíneos se dessensibilizam à vasodilatação. A tolerância pode ser evitada estabelecendo-se um dia de "intervalo livre de nitrato", para restabelecer a sensibilidade ao fármaco. Esse intervalo é de 10 a 12 horas, em geral à noite, pois a demanda sobre o coração está diminuída nesse período. O adesivo de *nitroglicerina* é aplicado por 12 horas e, então, é removido por 12 horas. Entretanto, a angina variante piora no início da manhã, provavelmente pelo aumento circadiano das catecolaminas. Portanto, o intervalo livre de nitrato nesses pacientes deve ocorrer no final da tarde.

## VII. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO

A *ranolazina* inibe a última fase da corrente de sódio ($I_{Na}$ tardia), melhorando a equação de oferta e demanda de oxigênio. A inibição da $I_{Na}$ tardia reduz a sobrecarga intracelular de sódio e cálcio, melhorando, assim, a disfunção diastólica. A *ranolazina* tem propriedades antianginosa e antiarrítmica. Ela é indicada para o tratamento da angina crônica e pode ser usada sozinha ou em associação com outros tratamentos tradicionais. Mais frequentemente é usada em pacientes em que falharam outros tratamentos antianginosos. A *ranolazina* é extensamente biotransformada no fígado, principalmente pela família CYP3A e também pela CYP2D6. Também é substrato da glicoproteína P. Como tal, a *ranolazina* é sujeita a numerosas interações. Além disso, a *ranolazina* pode prolongar o intervalo QT e deve ser evitada com outros fármacos que causam prolongamento desse intervalo.

A Figura 21.7 apresenta um resumo das características dos antianginosos.

booksmedicos.org

| CLASSE FARMACOLÓGICA | EFEITOS ADVERSOS COMUNS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|
| β-bloqueadores<br><br>*Atenolol*<br>*Metoprolol*<br>*Propranolol* | Bradicardia, piora das doenças vasculares periféricas, fadiga, distúrbios do sono, depressão, confunde a consciência de hipoglicemia, inibição da broncodilatação em asmáticos mediada por $\beta_2$ | Diminui o efeito dos agonistas $\beta_2$; efeitos aditivos com bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropteridinas | Preferir os fármacos $\beta_1$ seletivos (*atenolol e metoprolol*). Evitar os fármacos com ASI no tratamento da angina (*pindolol*) |
| Bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridinas<br><br>*Anlodipino*<br>*Felodipino*<br>*Nifedipino* | Edema periférico, cefaleia, vermelhidão, taquicardia de rebote (nas formulações de liberaçãoimediata), hipotensão | Substratos da CYP3A4 (aumenta as concentrações de fármacos) | Evitar os fármacos de curta ação pois podem piorar a angina (pode usar formulações de liberação prolongada) |
| Bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridinas<br><br>*Diltiazem*<br>*Verapamil* | Bradicardia, constipação, agravamento de insuficiências cardíacas, hiperplasia gengival (*verapamil*), edema (*diltiazem*) | Substratos da CYP3A4 (aumenta as concentrações de fármacos); aumenta a concentração de *digoxina*; efeito aditivo com β-bloqueadores e outros fármacos que afetam a condução no nó AV | Evitar em pacientes com insuficiência cardíaca<br><br>Ajustar a dosagem dos dois fármacos em pacientes com disfunção hepática |
| Nitratos orgânicos<br><br>*Dinitrato de isossorbida*<br>*Mononitrato de isossorbida*<br>*Nitroglicerina* | cefaleia, hipotensão, vermelhidão, taquicardia | Contraindicado com inibidores da PDE5 (*sildenafila* e outros) | Garanta intervalos sem nitrato para prevenir a tolerância |
| Inibidor do canal de sódio<br><br>*Ranolazina* | Constipação, cefaleia, edema, tonturas, prolongamento intervalo QT | Evitar o uso de indutores de CYP3A4 (*fenitoína, carbamazepina*, erva de S. João) e inibidores fortes (*claritromicina*, antifúngicos azóis) e fármacos que prolongam o intervalo QT (*citalopram, quetiapina*, outros) | Sem efeito nas variáveis farmacodinâmicas |

**Figura 21.7**

Resumo das características de antianginosos.

CYP, citocromo P450; ASI, atividade simpaticomimética intrínseca; PDE5, fosfodiesterase 5.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

21.1 Qual é o termo clínico para a angina causada por vasoespasmo coronário?

A. Angina clássica.
B. Infarto do miocárdio.
C. Angina Prinzmetal.
D. Angina instável

Resposta correta = C. A angina Prinzmetal é causada por vasoespasmo das artérias coronárias. Também é denominada angina vasoespástica ou variante. As outras alternativas se referem a anginas (com níveis variáveis de gravidade) causadas por aterosclerose.

booksmedicos.org

21.2 Todos os seguintes fármacos podem ser úteis para tratar a angina estável em um paciente com doença arterial coronária, EXCETO:

A. *Anlodipino.*
B. *Atenolol.*
C. *Nifedipina* de liberação imediata.
D. *Dinitrato de isossorbida.*

Resposta correta = C. O bloqueador de cálcio di-hidropiridina de curta ação *nifedipina* deve ser evitado em pacientes com DAC, pois isso pode piorar a angina; contudo, a formulação de liberação prolongada pode ser usada.

21.3 Um homem de 72 anos se apresenta na clínica de cuidados primários se queixando de aperto e pressão no peito que está aumentando em gravidade e frequência. Sua medicação atual inclui *atenolol*, *lisinopril* e *nitroglicerina*. Qual intervenção é mais apropriada neste momento?

A. Acrescentar *anlodipino*.
B. Iniciar *mononitrato de isossorbida*.
C. Iniciar *ranolazina*.
D. Encaminhar o paciente para o pronto-socorro mais próximo para avaliação.

Resposta correta = D. Angina crescente é indicativa de angina instável que exige investigação adicional.

21.4 Um paciente de 62 anos com anamnese de asma e angina vasoespástica informa que tem dor no peito com esforço e em repouso cerca de 10 vezes por semana. Um comprimido de *nitroglicerina* sublingual sempre alivia os seus sintomas, mas esse medicamento lhe dá uma dor de cabeça terrível toda vez que ele toma. Qual é a melhor opção para controlar sua angina?

A. Mudar para *nitroglicerina* sublingual nebulizada.
B. Acrescentar *anlodipino*.
C. Acrescentar *propranolol*.
D. Substituir *niglicerina* por *ranolazina*.

Resposta correta = B. Os bloqueadores dos canais de cálcio são preferidos contra a angina vasoespástica; β-bloqueadores podem piorar essa condição. Além disso, β-bloqueadores não seletivos devem ser evitados em pacientes com asma. A nebulização com *nitroglicerina* também deve causar cefaleia, e não é boa escolha. A *ranolazina* não é indicada para alívio imediato de ataque de angina nem é uma opção de primeira escolha.

21.5 Qual dos seguintes efeitos adversos está associado com *anlodipino*?

A. Bradicardia.
B. Tosse.
C. Edema.
D. Prolongamento do intervalo QT.

Resposta correta = C. Edema é a resposta correta. As outras respostas são incorretas.

21.6 Que medicação deve ser prescrita para todos os pacientes anginosos para tratar um ataque agudo?

A. *Dinitrato de isossorbida*.
B. Adesivo de *nitroglicerina*.
C. Comprimido ou nebulização sublingual com *nitroglicerina*.
D. *Ranolazina*.

Resposta correta = C. As outras opções não oferecem alívio imediato da angina e não devem ser usadas para tratar o ataque agudo.

21.7 Um homem de 65 anos sofre de ataques de angina não controlados que limitam sua habilidade de fazer as tarefas domésticas. Ele é aderente à dosagem maximizada de β-bloqueador com baixa frequência cardíaca e baixa pressão arterial. Ele não tolera um aumento do *mononitrato de isossorbida* devido à cefaleia. Qual fármaco é mais apropriado para ser acrescentado em seu tratamento antianginoso?

A. *Anlodipino.*
B. Ácido acetilsalicílico.
C. *Ranolazina.*
D. *Verapamil.*

Resposta correta = C. *Ranolazina* é a melhor resposta. A pressão arterial do paciente está baixa, e o *verapamil* e o *anlodipino* vão diminuí-la ainda mais. O *verapamil* também pode diminuir a frequência cardíaca. A *ranolazina* pode ser usada quando outros fármacos foram maximizados, especialmente se a pressão arterial está bem controlada. O paciente precisa um eletrocardiograma basal e exames laboratoriais para assegurar o uso seguro dessa medicação.

booksmedicos.org

21.8 Um homem de 68 anos com anamnese de angina teve IM no último mês, e o ecocardiograma revela insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção. Ele continua sua medicação doméstica prévia (*diltiazem*, *enalapril* e *nitroglicerina*), e o *atenolol* foi acrescentado na alta. Ele teve apenas poucos episódios esporádicos de angina estável, que são aliviados com *nitroglicerina* ou repouso. Quais são objetivos eventuais para otimizar seu regime medicamentoso?

A. Acrescentar o *mononitrato de isossorbida*.
B. Aumentar o *atenolol*.
C. Suspender o *atenolol* e aumentar o *diltiazem*.
D. Interromper o *diltiazem* e substituir o *atenolol* por *bisoprolol*.

Resposta correta = D. Bloqueadores dos cálcio não di-hidropiridinas como o *diltiazem* devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. Os pacientes devem ser tratados com um dos três β-bloqueadores aprovados para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (*bisoprolol*, *succinato de metoprolol* ou *carvedilol*). Parece que seus sintomas de angina estão bem controlados com a medicação usada, de modo que não é necessário acrescentar *mononitrato de isossorbida*. Esses sintomas podem tornar-se ainda menos frequentes se seu novo β-bloqueador for titulado.

21.9 Qual das seguintes medicações é segura para um paciente que toma *ranolazina*?

A. *Carbamazepina.*
B. *Claritromicina.*
C. *Enalapril.*
D. *Quetiapina.*

Resposta correta = C. Todas as demais medicações devem ser evitadas devido ao potencial de interações entre fármacos.

21.10 Um paciente cuja angina estava bem controlada com dose única diária de *mononitrato de isossorbida* afirma que está tomando esse fármaco duas vezes ao dia para controlar os sintomas de angina, que ocorrem mais frequentemente nas primeiras horas da manhã. Qual das seguintes é a melhor opção para este paciente?

A. Ressaltar que o mononitrato de isossorbida deve ser administrado apenas uma vez ao dia e orientar o paciente a tomar essa medicação pela manhã.
B. Aconselhar a continuação do *mononitrato de isossorbida* duas vezes ao dia para cobrir por 24 horas os sintomas de angina.
C. Mudar para *dinitrato de isossorbida*, que tem duração de ação mais longa do que o *mononitrato*.
D. Trocar para adesivo de *nitroglicerina*, para oferta consistente de fármaco, e orientá-lo para usar o adesivo o tempo inteiro.

Resposta correta = A. É importante manter um período livre de nitratos para prevenir o desenvolvimento de tolerância ao tratamento com esse fármaco. A formulação *mononitrato* tem meia-vida mais longa. O adesivo de *nitroglicerina* deve ser suspenso entre 10 e 12 horas diariamente, para permitir o intervalo livre de nitrato.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Anticoagulantes e antiplaquetários

# 22

Katherine Vogel Anderson e Patrick Cogan

## I. RESUMO

Este capítulo descreve os fármacos que são úteis no tratamento dos distúrbios da hemostasia. Trombose, a formação de um coágulo indesejado dentro dos vasos sanguíneos, é a anormalidade mais comum da hemostasia. Os distúrbios trombóticos incluem infarto agudo do miocárdio (IAM), trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Essas condições são tratadas com anticoagulantes e fibrinolíticos. Os distúrbios de sangramento envolvendo falhas da hemostasia são menos comuns do que as doenças tromboembólicas. Esses distúrbios incluem hemofilia, que é tratada com transfusão de fator VIII recombinante, e deficiência de vitamina K, que é tratada com suplementação dessa vitamina. A Figura 22.1 resume os fármacos usados no tratamento de disfunções da hemostasia.

## II. TROMBO *VS.* ÊMBOLO

Um coágulo que adere a uma parede vascular é denominado trombo, e um coágulo intravascular que flutua no sangue é denominado êmbolo. Assim, um trombo destacado se torna um êmbolo. Tanto o trombo quanto o êmbolo são perigosos, pois podem ocluir o vaso e privar os tecidos de oxigênio e nutrientes. A trombose arterial ocorre com maior frequência em vasos de tamanho médio tornados trombogênicos por aterosclerose. A trombose arterial, em geral, consiste em um coágulo rico em plaquetas. Em contraste, a trombose venosa é iniciada pela estase sanguínea ou pela ativação imprópria da cascata da coagulação. Em geral, a trombose venosa envolve um coágulo que é rico em fibrina, com menos plaquetas do que as observadas no coágulo arterial.

**INIBIDORES PLAQUETÁRIOS**

*Abciximabe*
*Ácido acetilsalicílico*
*Cilostazol*
*Clopidogrel*
*Dipiridamol*
*Eptifibatida*
*Prasugrel*
*Ticagrelor*
*Ticlopidina*
*Tirofibana*

**ANTICOAGULANTES**

*Apixabana*
*Argatrobana*
*Bivalirudina*
*Dabigatrana*
*Dalteparina*
*Desirudina*
*Enoxaparina*
*Fondaparinux*
*Heparina*
*Rivaroxabana*
*Tinzaparina*
*Varfarina*

**TROMBOLÍTICOS**

*Alteplase (tRA)*
*Estreptoquinase*
*Reteplase*
*Tenecteplase*
*Uroquinase*

**ANTI-HEMORRÁGICOS**

*Ácido aminocaproico*
*Ácido tranexâmico*
*Sulfato de protamina*
*Vitamina K (fitonadiona)*

**Figura 22.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento das disfunções da hemostasia.

booksmedicos.org

## III. RESPOSTA PLAQUETÁRIA À LESÃO VASCULAR

O traumatismo físico ao sistema vascular, como uma punção ou um corte, inicia uma série complexa de interações entre plaquetas, células endoteliais e a cascata da coagulação. Essas interações levam à hemostasia ou à interrupção na perda de sangue por vasos sanguíneos danificados. As plaquetas são centrais nesse processo. Inicialmente, ocorre um vasoespasmo no vaso danificado para prevenir perda de sangue adicional. A etapa seguinte envolve a formação de tampão de fibrina e plaquetas no local da punção. A criação de um trombo indesejado envolve várias das mesmas etapas da coagulação normal, exceto que o estímulo disparador é uma condição patológica no sistema vascular, em vez de um traumatismo físico externo.

### A. Plaquetas em repouso

As plaquetas atuam como sentinelas vasculares, monitorando a integridade do endotélio. Na ausência de lesão, as plaquetas em repouso circulam livremente, pois a sinalização química indica que o sistema vascular não está lesado (Fig. 22.2).

1. **Mediadores químicos sintetizados pelas células endoteliais:** Mediadores químicos, como prostaciclinas e óxido nítrico, são sintetizados pelas células endoteliais intactas e atuam como inibidores da aglutinação das plaquetas. As prostaciclinas (prostaglandina $I_2$) atuam ligando-se a receptores de membrana plaquetários que estão acoplados à síntese de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), um mensageiro intracelular (Fig. 22.2). Níveis elevados de AMPc estão associados à diminuição no cálcio intracelular. Isso evita a aglutinação das plaquetas e a subsequente liberação de fatores de agregação plaquetária. As células endoteliais lesadas sintetizam menos prostaciclina do que as células saudáveis, resultando em níveis mais baixos de prostaciclina. Como há menos prostaciclina para ligar receptores de plaquetas, menos AMPc intracelular é sintetizado, o que leva à aglutinação das plaquetas.

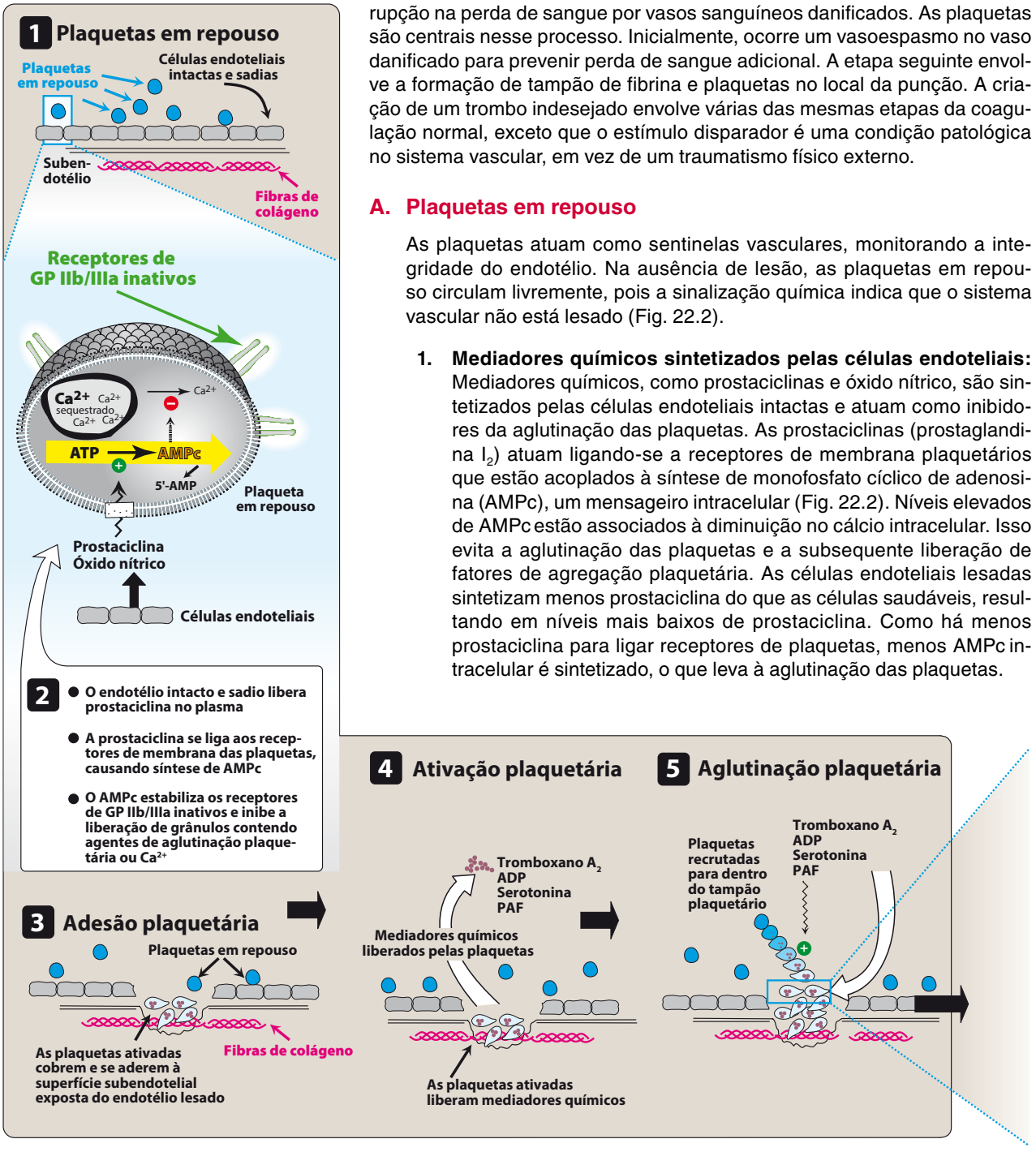



**Figura 22.2** Formação do coágulo hemostático.

GP, glicoproteína; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; ADP, difosfato de adenosina; PAF, fator de ativação plaquetário.

*(Continua)*

booksmedicos.org

2. **Papéis da trombina, do tromboxano e do colágeno:** A membrana da plaqueta contém também receptores que podem fixar trombina, tromboxanos e colágeno exposto. No vaso intacto, normal, os níveis de trombina e tromboxano circulantes são baixos, e o endotélio intacto cobre o colágeno nas camadas subendoteliais. Os receptores das plaquetas correspondentes estão, portanto, desocupados e, como resultado, não ocorre ativação ou agregação de plaquetas. Contudo, quando ocupados, cada um desses tipos de receptores inicia uma série de reações que leva à liberação de grânulos intracelulares pelas plaquetas na circulação. Por fim, isso estimula a aglutinação das plaquetas.

## B. Adesão plaquetária

Quando o endotélio está lesado, as plaquetas aderem e praticamente cobrem o colágeno exposto do subendotélio (Fig. 22.2). Isso inicia uma série complexa de reações químicas, resultando na ativação plaquetária.

## C. Ativação plaquetária

Os receptores na superfície das plaquetas aderentes são ativados pelo colágeno do tecido conectivo subjacente. Isso causa alterações morfológicas nas plaquetas (Fig. 22.3) e a liberação de grânulos de plaquetas contendo mediadores químicos, como difosfato de adenosina (ADP), tromboxano $A_2$, serotonina, fator de ativação plaquetária e trombina (Fig. 22.2). Essas moléculas sinalizadoras se ligam aos receptores na membrana externa das plaquetas em repouso circulantes vizinhas. Esses receptores funcionam como sensores, que são ativados pelos sinais enviados das plaquetas aderentes. As plaquetas previamente dormentes se tornam ativadas e iniciam a aglutinação. Essas ações são mediadas por vários sistemas mensageiros que, no final, resultam na elevação dos níveis de cálcio e na diminuição da concentração de AMPc dentro da plaqueta.

## D. Aglutinação das plaquetas

O aumento do cálcio citosólico que acompanha a ativação decorre da liberação de estoques armazenados no interior da plaqueta (Fig. 22.2).

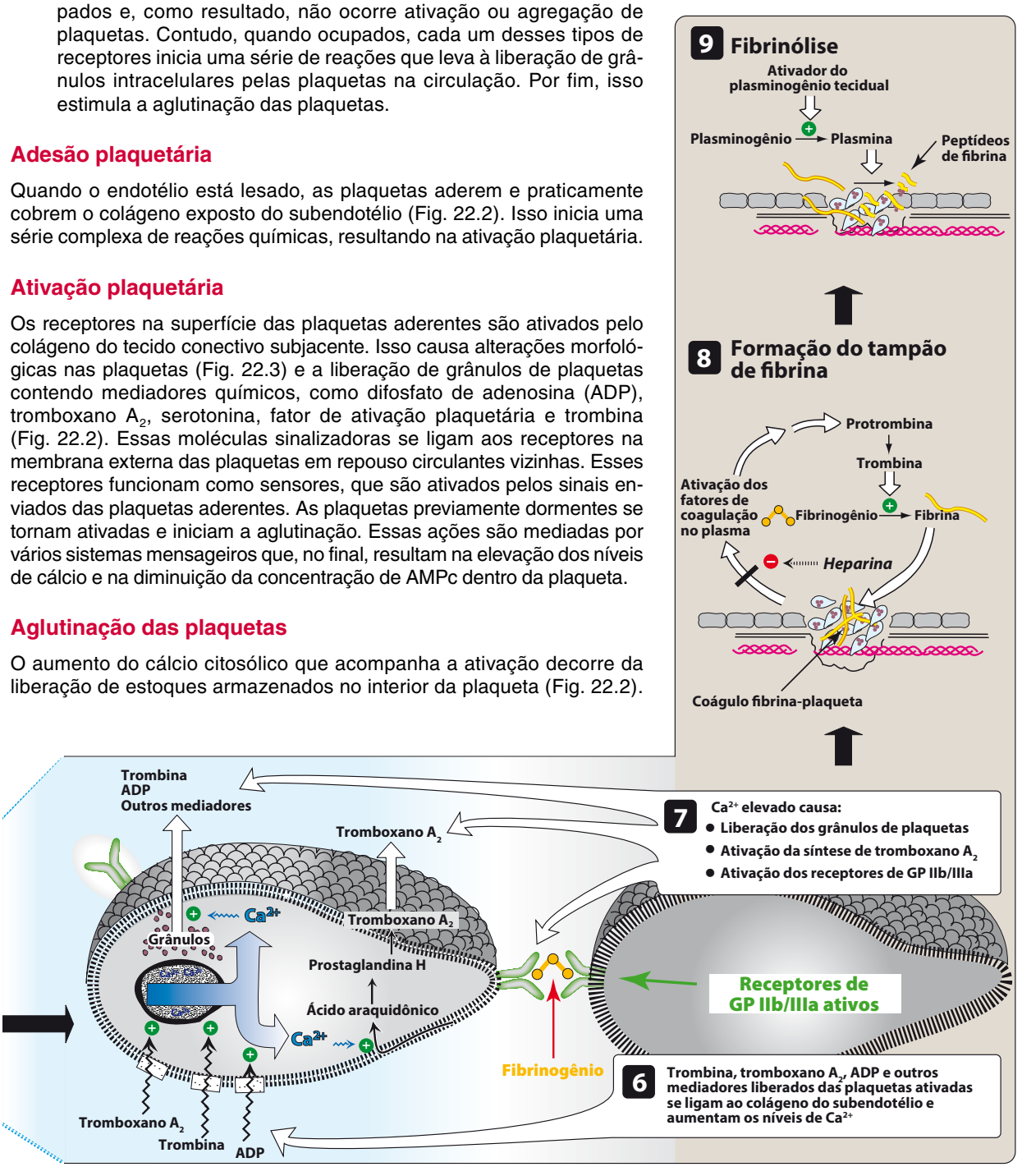



**Figura 22.2** *(Continuação)*
Formação do coágulo hemostático.

booksmedicos.org

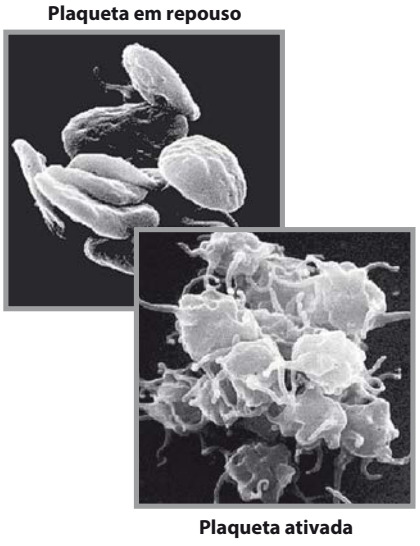



**Figura 22.3**

Micrografias por escaneio eletrônico de plaquetas.

Isso leva 1) à liberação de grânulos de plaquetas contendo mediadores, como ADP e serotonina, que ativam outras plaquetas; 2) à ativação da síntese de tromboxano $A_2$; e 3) à ativação dos receptores de glicoproteínas (GPs) IIb/IIIa que ligam fibrinogênio e, finalmente, regulam as interações plaquetas-plaquetas e a formação do trombo. O fibrinogênio, uma GP plasmática solúvel, liga-se simultaneamente aos receptores de GP IIb/IIIa de duas plaquetas vizinhas, resultando na ligação cruzada entre plaquetas e na sua aglutinação. Isso leva a uma avalanche de aglutinação plaquetária, pois cada plaqueta ativada pode recrutar outras plaquetas (Fig. 22.4).

### E. Formação do coágulo

A estimulação local da cascata de coagulação pelos fatores teciduais liberados dos tecidos lesados e pelos mediadores da superfície das plaquetas resulta na formação de trombina (fator IIA). A trombina, por sua vez, catalisa a hidrólise do fibrinogênio em fibrina, que é incorporada no coágulo. Ligações cruzadas subsequentes das tiras de fibrina estabilizam o coágulo e formam um tampão fibrina-plaquetas hemostático (Fig. 22.2).

### F. Fibrinólise

Durante a formação do tampão, a via fibrinolítica é ativada localmente. O plasminogênio é processado à plasmina (fibrinolisina) enzimaticamente pelos ativadores de plasminogênio nos tecidos (Fig. 22.2). A plasmina limita o crescimento do coágulo e dissolve a rede de fibrina à medida que ocorre a cicatrização.

## IV. INIBIDORES PLAQUETÁRIOS

Os inibidores da aglutinação plaquetária diminuem a formação de um coágulo rico em plaquetas ou diminuem a ação dos sinais químicos promotores da aglutinação (Fig. 22-5). Os inibidores da aglutinação de plaquetas descritos a seguir inibem a cicloxigenase-1 (COX-1) ou bloqueiam os receptores de GP IIb/IIIa ou ADP, interferindo, assim, no sinal que promove a aglutinação plaquetária. Como essas substâncias têm diferentes mecanismos de ação, efeitos sinérgicos ou aditivos podem ser obtidos quando fármacos de classes diferentes são associados. Esses fármacos são benéficos na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares oclusivas, na manutenção de transplantes vasculares e na patência arterial e como auxiliares dos inibidores da trombina ou tratamento trombolítico no IAM.

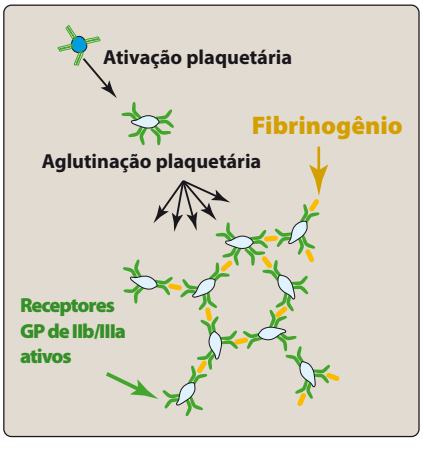



**Figura 22.4**

Ativação e aglutinação de plaquetas.
GP, glicoproteína.

### A. Ácido acetilsalicílico

1. **Mecanismo de ação:** A estimulação das plaquetas por trombina, colágeno e ADP resulta na ativação das fosfolipases de membrana das plaquetas que liberam ácido araquidônico dos fosfolipídeos da membrana. O ácido araquidônico é convertido inicialmente em prostaglandina $H_2$ pela COX-1 (Fig. 22.6). A prostaglandina $H_2$ é metabolizada a tromboxano $A_2$, que é liberado no plasma. O tromboxano $A_2$ promove o processo de aglutinação, que é essencial para a rápida formação do tampão hemostático. O *ácido acetilsalicílico* (AAS) inibe a síntese do tromboxano $A_2$ por acetilação do resíduo serina no centro ativo da COX-1, inativando irreversivelmente a enzima (Fig. 22.7). Isso desloca o equilíbrio dos mediadores químicos em favor dos efeitos antiaglutinantes da prostaciclina,

booksmedicos.org

| MEDICAÇÃO | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO |
|---|---|---|---|
| **Oral** | | | |
| **Ácido *acetilsalicílico*** | **Angioedema<br>Sangramento<br>Broncoespasmo<br>Distúrbios GI<br>Síndrome de Reye<br>SJS** | ***Cetorolaco* – aumenta o sangramento<br>*Cidofovir* – nefrotoxicidade<br>*Probenecida* – diminui os efeitos uricosúricos** | **HC<br>TFH** |
| ***Cilostazol*** | **Sangramento<br>Distúrbios GI<br>Cefaleia<br>Edema periférico<br>SJS** | **Alimentos (administrar em jejum)** | **HC** |
| ***Clopidogrel*** | **Sangramento<br>SJS** | **Os inibidores fortes da CYP2C19 diminuem o efeito antiplaquetário (p. ex., *omeprazol*)** | **HC<br>TFH** |
| ***Dipiridamol*** | **Sangramento<br>Tonturas<br>Desconforto GI<br>Urticária** | **Salicilatos<br>Trombolíticos** | **Nenhum para administração oral** |
| ***Prasugrel*** | **Angioedema<br>Sangramento<br>Cefaleia<br>Hiperlipidemia<br>Hipertensão** | **Anticoagulantes<br>Outros antiplaquetários** | **HC** |
| ***Ticlopidina*** | **TFH anormal<br>Sangramento<br>Tonturas<br>Distúrbios GI<br>SJS** | **Antiácidos – diminuem os níveis<br>*Cimetidina* – diminui a depuração** | **HC<br>TFH<br>Contagem de plaquetas** |
| ***Ticagrelor*** | **Sangramento<br>Dispneia<br>Cefaleia<br>Aumento da CS** | **Inibidores fortes da CYP3A4 (p. ex., *cetoconazol*)<br>Indutores fortes da CYP3A4 (p. ex., *rifampicina*)** | **HC<br>TFH** |
| **Injetáveis** | | | |
| ***Abciximabe*** | **Para todos:<br>Hipotensão<br>Náuseas<br>Êmese<br>Trombocitopenia** | **Para todos:<br>Aumento de sangramentos:<br>*Ginkgo biloba*<br>Antiplaquetários<br>Salicilatos<br>ICNS e ISCS** | **Para todos:<br>Tempo de coagulação TTPa<br>H/H<br>Contagem de plaquetas<br>Tempo de trombina** |
| ***Eptifibatida*** | | | |
| ***Tirofibana*** | | | |

**Figura 22.5**

Resumo das características dos inibidores de aglutinação das plaquetas.

TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; HC, hemograma completo; GI, gastrintestinal; H/H, hemoglobina e hematócrito; TFH, teste de função hepática; CS, creatinina no soro; SSJ, síndrome de Steve-Johnson; ICSN, inibidor da captação de serotonina e norepinefrina; ISCS, inibidor seletivo da captação de serotonina.

prevenindo a aglutinação plaquetária. O efeito inibitório é rápido, e a supressão da tromboxano $A_2$ e a consequente supressão da aglutinação das plaquetas induzida pelo *AAS* persistem por toda a vida da plaqueta, que é 7 a 10 dias aproximadamente. A administração repetida do *AAS* tem efeito acumulativo na função das plaquetas. O *AAS* é o único fármaco antiplaquetário que inibe irreversivelmente a função das plaquetas.

2. **Usos terapêuticos:** O *AAS* é usado no tratamento profilático da isquemia cerebral transitória, para reduzir a incidência de IAM recorrente e para diminuir a mortalidade nas situações de prevenção do IAM primário e secundário. Ocorre inativação completa das plaquetas com 75 mg diários de *AAS*. A dose de *AAS* recomendada vai de 50 a 325 mg/dia.

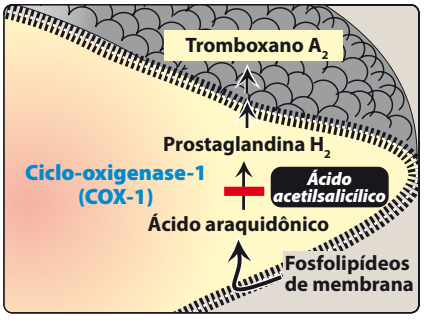



**Figura 22.6**

O *AAS* inibe a COX-1 das plaquetas.

booksmedicos.org

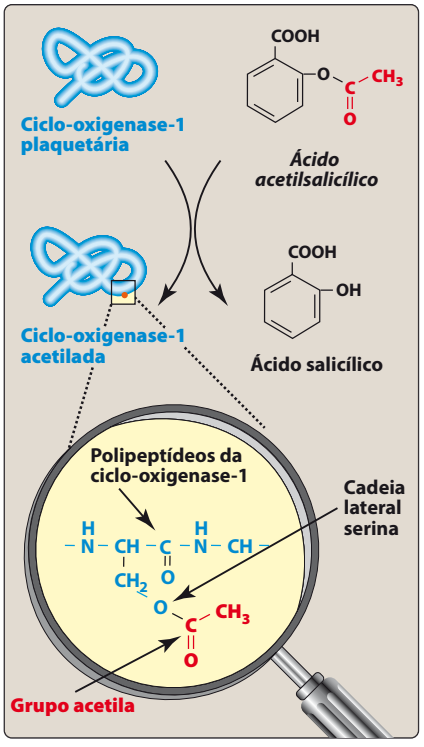



**Figura 22.7**

Acetilação da COX-1 pelo *AAS*.

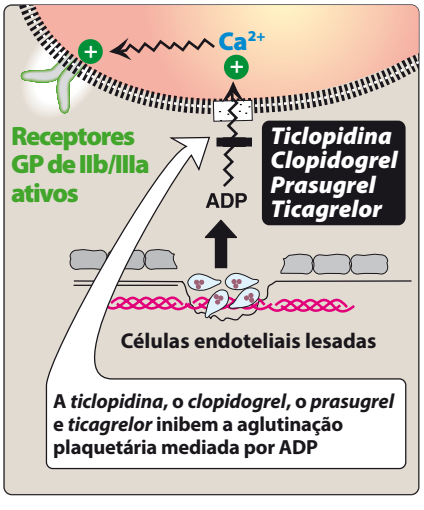



**Figura 22.8**

Mecanismo de ação de *ticlopidina*, *clopidogrel*, *prasugrel* e *ticagrelor*.
GP, glicoproteína.

3. **Farmacocinética:** Por via oral, o *AAS* é absorvido por difusão passiva e rapidamente hidrolisado a ácido salicílico no fígado. O ácido salicílico é biotransformado no fígado, e parte é excretada inalterada com a urina. A meia-vida do *AAS* varia de 15 a 20 minutos, e a do ácido salicílico é de 3 a 12 horas.

4. **Efeitos adversos:** Dosagens mais altas de *AAS* aumentam sua toxicidade, bem como a probabilidade de inibir também a produção de prostaciclina. O tempo de sangramento é alongado com o tratamento com *AAS*, causando complicações que incluem aumento da incidência de acidente cerebral hemorrágico e sangramento gastrintestinal (GI), especialmente com dosagens mais elevadas. Anti-inflamatórios não esteroides, como o *ibuprofeno*, inibem a COX-1 por competição transitória no centro catalítico. O *ibuprofeno*, se tomado dentro de 2 horas antes do *AAS*, pode impedir o acesso do *AAS* ao resíduo serina e, assim, antagonizar a inibição das plaquetas pelo *AAS*. Por isso, *AAS* de liberação imediata deve ser tomado no mínimo 60 minutos antes ou pelo menos 8 horas depois do *ibuprofeno*. Embora o *celecoxibe* (um inibidor seletivo da COX-2; ver Cap. 36) não interfira na atividade antiaglutinante do *AAS*, há alguma evidência de que ele pode contribuir para os eventos cardiovasculares, deslocando o equilíbrio dos mediadores químicos em favor do tromboxano $A_2$.

## B. Ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor

*Ticlopidina*, *clopidogrel*, *prasugrel* e *ticagrelor* são inibidores do receptor $P2Y_{12}$ ADP, o que também bloqueia a aglutinação das plaquetas, mas por mecanismo distinto do *AAS*.

1. **Mecanismo de ação:** Esses fármacos inibem a ligação do ADP aos seus receptores nas plaquetas e, assim, inibem a ativação dos receptores de GP IIb/IIIa necessários para que as plaquetas se liguem ao fibrinogênio e umas às outras (Fig. 22.8). O *ticagrelor* se liga reversivelmente ao receptor $P2Y_{12}$ ADP. Os demais ligam-se irreversivelmente. A inibição máxima da aglutinação das plaquetas é obtida em 1 e 3 horas com *ticagrelor*, 2 e 4 horas com *prasugrel*, 3 e 4 dias com *ticlopidina* e 3 e 5 dias com *clopidogrel*. Quando o tratamento é suspenso, o sistema plaquetário necessita de tempo para recuperação.

2. **Usos terapêuticos:** O *clopidogrel* é aprovado para a prevenção de eventos ateroscleróticos em pacientes com IAM ou acidente vascular encefálico (AVE) recentes e naqueles com doença arterial periférica estabelecida. Ele também está aprovado para a profilaxia de eventos trombóticos na síndrome coronária aguda (angina instável ou IAM sem elevação do segmento ST). Além disso, o *clopidogrel* é usado para prevenir eventos trombóticos associados com intervenção coronária percutânea (ICP) com ou sem *stent* coronário. A estrutura da *ticlopidina* é similar à do *clopidogrel*. A *ticlopidina* é indicada para a prevenção de ataques isquêmicos transitórios (AITs) e AVEs em pacientes com evento trombótico cerebral prévio. Contudo, devido a reações adversas hematológicas ameaçadoras à vida, a *ticlopidina* em geral é reservada para pacientes intolerantes a outros tratamentos. O *prasugrel* é aprovado para diminuir os eventos trombóticos cardiovasculares em pacientes com síndromes coronárias agudas (angina instável, IAM sem

booksmedicos.org

elevação ST e IAM com elevação ST tratado com ICP). O *ticagrelor* é aprovado para a prevenção do tromboembolismo arterial em pacientes com angina instável e IAM, incluindo aqueles submetidos a ICP.

3. **Farmacocinética:** Estes fármacos requerem doses de carga para efeito antiplaquetário mais rápido. Alimentos interferem com a absorção da *ticlopidina*, mas não com os demais. Após ingestão oral, os fármacos são extensamente ligados às proteínas plasmáticas. Eles sofrem biotransformação hepática pelo sistema CYP450 a metabólitos ativos. A eliminação dos fármacos e seus metabólitos ocorrem por via renal e fecal. O *clopidogrel* é um pró-fármaco, e sua eficácia terapêutica depende totalmente do metabólito ativo produzido via biotransformação pela CYP2C19. O polimorfismo genético da CYP2C19 leva a respostas clínicas diminuídas em pacientes que são "maus biotransformadores" de *clopidogrel*. Atualmente, há testes para identificar maus biotransformadores, e é recomendado que outros antiplaquetários (*prasugrel* ou *ticagrelor*) sejam prescritos para esses pacientes. Além disso, outros fármacos que inibem a CYP2C19, como *omeprazol* e *esomeprazol*, não devem ser administrados junto com o *clopidogrel*.

4. **Efeitos adversos:** Estes fármacos podem prolongar o tempo de sangramento, para o que não existe antídoto. A *ticlopidina* é associada com graves reações hematológicas que limitam seu uso, como granulocitose, agranulocitose, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e anemia aplástica. O *clopidogrel* causa menos efeitos adversos, e a incidência de neutropenia é menor. Contudo, foi relatada PTT como efeito adverso para *clopidogrel* e *prasugrel* (mas não para *ticagrelor*). O *prasugrel* é contraindicado em pacientes com histórico de AIT ou AVE. *Prasugrel* e *ticagrelor* têm advertência na bula e na embalagem para o risco sangramentos. Além disso, o *ticagrelor* tem advertência para diminuição de eficácia quando é usado concomitante com *AAS* em dose acima de 100 mg.

## C. Abciximabe, eptifibatida e tirofibana

1. **Mecanismo de ação:** O receptor GP IIb/IIIa desempenha papel fundamental na estimulação da aglutinação das plaquetas. O anticorpo monoclonal quimérico *abciximabe* inibe o complexo receptor GP IIb/IIIa. Ligando-se ao GP IIb/IIIa, o *abciximabe* bloqueia a ligação do fibrinogênio e do fator de von Willebrand e, consequentemente, não acontece a aglutinação (Fig. 22.9). *Eptifibatida* e *tirofibana* atuam de modo similar ao *abciximabe* bloqueando o receptor GP IIb/IIIa. O *eptifibatida* é um peptídeo cíclico que se liga ao GP IIb/IIIa no local que interage com a sequência arginina-glicina-ácido aspártico do fibrinogênio. O *tirofibana* não é um peptídeo, mas bloqueia o mesmo local que a *eptifibatida*.

2. **Usos terapêuticos:** Esses fármacos são administrados por via IV, junto com *heparina* e *AAS*, como um auxiliar da ICP para a prevenção de complicações cardíacas isquêmicas. O *abciximabe* também está aprovado para pacientes com angina instável que não respondem ao tratamento médico convencional quando a ICP é planejada para as próximas 24 horas.

3. **Farmacocinética:** O *abciximabe* é administrado em bólus intravenoso (IV), seguido de infusão IV, alcançando o pico de inibição das

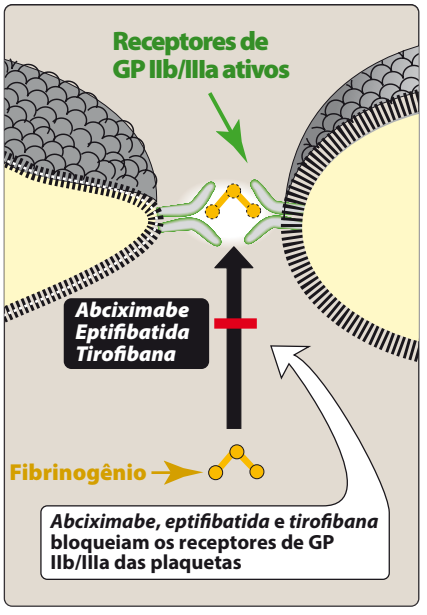



**Figura 22.9**

Mecanismo de ação dos bloqueadores dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa.

booksmedicos.org

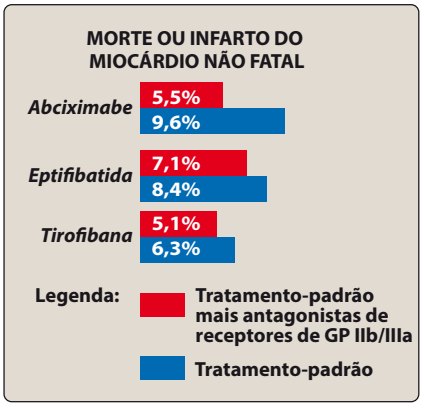



**Figura 22.10**

Efeitos dos antagonistas de receptores de glicoproteína IIb/IIIa na incidência de morte ou infarto do miocárdio não fatal após angioplastia coronariana transluminal percutânea. (Nota: os dados são de vários estudos; assim, a incidência registrada de complicações com o tratamento-padrão, como com a *heparina*, não é a mesma para cada fármaco.)

plaquetas em 30 minutos. O mecanismo de ação do *abciximabe* é desconhecido. Após interromper a infusão do *abciximabe*, a função plaquetária gradualmente retorna ao normal, com o efeito antiplaquetário persistindo entre 24 e 48 horas. Quando a infusão IV de *eptifibatida* ou *tirofibana* é interrompida, ambos são rapidamente depurados do plasma. A *eptifibatida* e seus metabólitos são excretados pelos rins. A *tirofibana* é excretada, principalmente inalterada, pelos rins e nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** O principal efeito adverso destes fármacos é o sangramento, especialmente se forem usados com anticoagulantes. A Figura 22.10 resume os efeitos dos antagonistas de receptor de GP IIb/IIIa na mortalidade e no IAM.

### D. Dipiridamol

O *dipiridamol*, um vasodilatador coronário, aumenta os níveis intracelulares de AMPc inibindo o nucleotídeo cíclico fosfodiesterase, resultando, assim, em diminuição da síntese de tromboxano $A_2$. Ele pode potencializar o efeito da prostaciclina no antagonismo da adesividade das plaquetas e, assim, diminuir sua aderência às superfícies trombogênicas (Fig. 22.2). O *dipiridamol* é usado para prevenção de AVEs e geralmente é administrado com *AAS*. *O dipiridamol* tem biodisponibilidade variável por administração oral e liga-se extensamente às proteínas. Sofre biotransformação hepática, por glicuronidação, e é excretado principalmente com as fezes. Pacientes com angina instável não usam *dipiridamol* devido à sua propriedade vasodilatadora, o que pode agravar a isquemia (fenômeno do roubo coronário). O *dipiridamol* comumente causa cefaleia e pode causar hipotensão ortostática (especialmente na administração IV).

### E. Cilostazol

O *cilostazol* é um antiplaquetário de uso oral que tem também atividade vasodilatadora. O *cilostazol* e seus metabólitos ativos inibem a fosfodiesterase tipo III que previne a degradação do AMPc, aumentando, assim, os seus níveis nas plaquetas e nos tecidos vasculares. O aumento nos níveis de AMPc nas plaquetas e nos vasos previne a aglutinação das plaquetas e promove a vasodilatação, respectivamente. O *cilostazol* altera de modo favorável o perfil lipídico, causando diminuição nos triglicerídeos plasmáticos e aumentando a lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL). Está aprovado para a diminuição dos sintomas da claudicação intermitente. O *cilostazol* é extensamente biotransformado no fígado pelas isoenzimas CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. Como tal, esse fármaco tem várias interações farmacológicas que exigem modificação da dosagem. A via primária de eliminação é renal. Os efeitos adversos mais comuns com *cilostazol* são cefaleia e sintomas GI (diarreia, fezes anormais, dispepsia e dor abdominal). Os inibidores da fosfodiesterase tipo III aumentam a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Por isso, o *cilostazol* é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca.

## V. COAGULAÇÃO DO SANGUE

O processo de coagulação que gera trombina consiste em duas vias inter-relacionadas: os sistemas extrínseco e intrínseco. O sistema extrínseco inicia com ativação do fator de coagulação VII pelo fator tecidual (também denominado tromboplastina). O fator tecidual é uma proteína de membrana

booksmedicos.org

que normalmente é separada do sangue pelas células endoteliais que revestem os vasos. Contudo, em resposta a uma lesão no vaso, o fator tecidual fica exposto ao sangue. Ali, ele pode se ligar e ativar o fator VII, iniciando a via extrínseca. O sistema intrínseco é iniciado pela ativação do fator de coagulação XII, e isso acontece quando o sangue entra em contato com o colágeno na parede lesada de um vaso sanguíneo.

### A. Formação da fibrina

O sistema extrínseco e o intrínseco envolvem uma cascata de reações enzimáticas que transformam sequencialmente vários fatores plasmáticos (pró-enzimas) em suas formas ativas (enzimas). (Nota: a forma ativa de um fator de coagulação é assinalado pela letra 'a'.) Ao final, é produzido o fator Xa, o qual converte protrombina (fator II) em trombina (fator IIa) (Fig. 22.11). A trombina tem função central na coagulação porque é responsável pela produção de fibrina que forma a malha matriz do coágulo. Se não se forma trombina ou se sua função é impedida (p. ex., pela antitrombina III), a coagulação é inibida.

### B. Inibidores da coagulação

É importante que a coagulação fique restrita ao local da lesão vascular. Endogenamente, existem vários inibidores dos fatores de coagulação, incluindo proteína C, proteína S, antitrombina III e inibidor da via do fator tissular. O mecanismo de ação dos vários anticoagulantes, incluindo *heparina* e fármacos relacionados à *heparina*, envolve a ativação desses inibidores endógenos (primariamente antitrombina III).

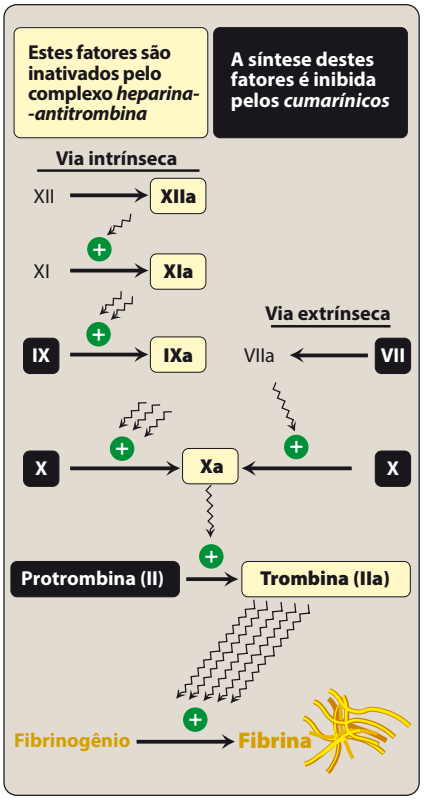



**Figura 22.11**
Formação do coágulo de fibrina.

## VI. ANTICOAGULANTES

Os anticoagulantes inibem a ação dos fatores de coagulação (p. ex., *heparina*) ou interferem com a síntese dos fatores de coagulação (p. ex., antagonistas da vitamina K, como a *varfarina*).

### A. Heparina e heparinas de baixo peso molecular

A *heparina* é um anticoagulante injetável de ação rápida, usado com frequência para interferir agudamente na formação de trombos. A *heparina* normalmente ocorre como uma macromolécula complexada com histamina nos mastócitos, onde sua função fisiológica é desconhecida. Para uso comercial, a *heparina* é extraída da mucosa intestinal suína. A *heparina* não fracionada é uma mistura de glicosaminoglicanos aniônicos de cadeias retas, com uma ampla faixa de massas moleculares. Ela é muito ácida devido à presença de sulfato e grupos de ácido carboxílico. A constatação de que formas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) também podem atuar como anticoagulantes levou ao isolamento de *enoxaparina*, produzida por despolimerização enzimática da *heparina* não fracionada. Outras HBPMs incluem *dalteparina* e *tinzaparina*. As HBPMs são compostos heterogêneos com cerca de um terço do tamanho da *heparina* não fracionada.

1. **Mecanismo de ação:** A *heparina* atua em inúmeros alvos moleculares, mas seu efeito anticoagulante é consequência da ligação à antitrombina III, com a rápida inativação subsequente dos fatores de coagulação (Fig. 22.12). A antitrombina III é uma $\alpha$-globulina que inibe serinoproteases da trombina (fator IIa) e fator Xa

booksmedicos.org

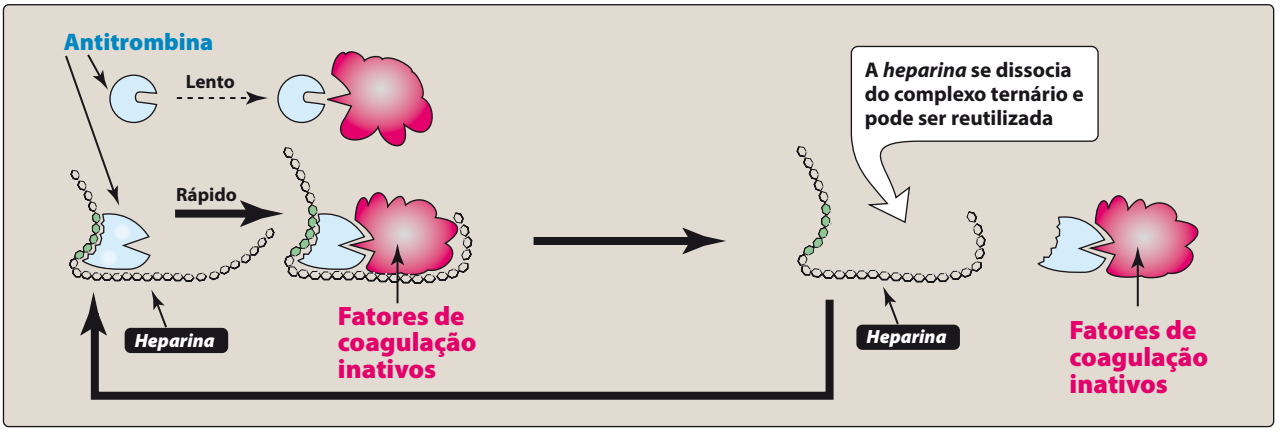



**Figura 22.12**

A *heparina* acelera a inativação dos fatores de coagulação pela antitrombina.

(Fig. 22.11). Na ausência de *heparina*, a antitrombina III interage lentamente com a trombina e o fator Xa. Quando a *heparina* se liga à antitrombina III, ocorre uma alteração conformacional que catalisa a inibição da trombina cerca de mil vezes (Fig. 22.12). As *HBPMs* complexam com a antitrombina III e inativam o fator Xa (incluindo o localizado nas superfícies das plaquetas), mas não se ligam tão avidamente à trombina. A sequência singular de pentassacarídeo presente na *heparina* e nas *HBPMs* permite sua ligação à antitrombina III (Fig. 22.13).

2. **Usos terapêuticos:** A *heparina* e as *HBPMs* limitam a expansão dos trombos, prevenindo a formação de fibrina. Esses fármacos são usados no tratamento do tromboembolismo venoso agudo (DVT ou PE). A *heparina* e as *HBPMs* são usadas também na profilaxia da

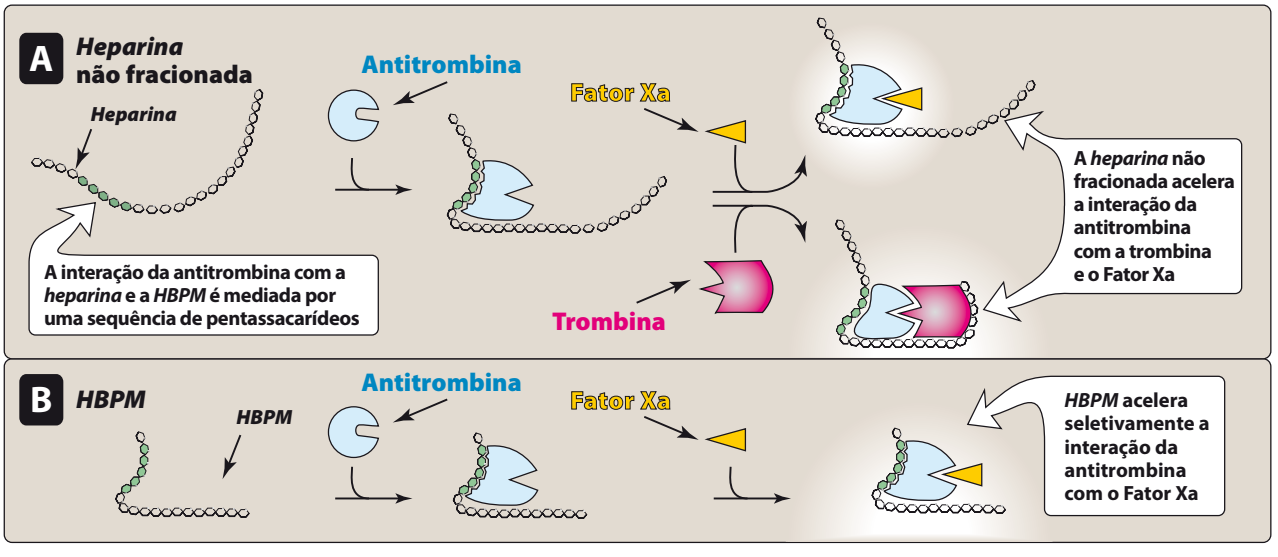



**Figura 22.13**

A *heparina* e a HBPM intermedeiam a inativação da trombina ou do fator Xa.

booksmedicos.org

trombose venosa pós-cirúrgica em pacientes que serão operados (p. ex., substituição de bacia) e naqueles com IAM. A *heparina* e as *HBPMs* são os anticoagulantes de escolha para o tratamento da gestante, pois não atravessam a placenta, devido ao grande tamanho e à carga negativa. As *HBPMs* não exigem a mesma monitoração intensa que a *heparina,* poupando custos laboratoriais e tempo de enfermagem. Essas vantagens tornam as *HBPMs* úteis para pacientes hospitalizados e ambulatoriais.

3. **Farmacocinética:** A *heparina* precisa ser administrada por via subcutânea (SC) ou IV, pois não atravessa membranas com facilidade (Fig. 22.14). As *HBPMs* são administradas por via SC. A *heparina* com frequência é administrada por via IV em bólus para obter anticoagulação imediata. Isso é seguido de doses menores ou infusão contínua de *heparina*, titulando a dose de forma que o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) seja 1,5-2,5 vezes o do controle normal. (Nota: o TTPa é o teste padrão usado para monitorar a extensão da anticoagulação com *heparina.*) Ao passo que o efeito anticoagulante com *heparina* ocorre minutos após a administração IV (ou em 1-2 horas após injeção SC), a atividade antifator Xa máxima das *HBPMs* ocorre cerca de 4 horas após a injeção SC. Normalmente, não é preciso monitorar os valores de coagulação com as *HBPMs*, pois os níveis plasmáticos e sua farmacocinética são previsíveis. Contudo, é recomendado monitorar os nível do fator Xa em pacientes obesos, gestantes ou com insuficiência renal tratados com HBPM.

   No sangue, a *heparina* se fixa em várias proteínas que neutralizam sua atividade, causando farmacocinética imprevisível. A ligação da *heparina* às proteínas plasmáticas é variável em pacientes com doença tromboembólica. Embora geralmente restrita à circulação, a *heparina* é captada pelo sistema monócitos/macrófagos e sofre despolimerização e dessulfatação a produtos inativos. Os metabólitos inativos, bem como alguma *heparina* original e *HBPMs,* são excretados na urina. A insuficiência renal prolonga a meia-vida da HBPMs. Por isso, a dose de HBPMs deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. A meia-vida da *heparina* é de cerca de 1,5 hora, ao passo que das *HBPMs* é duas a quatro vezes mais longa, variando de 3 a 12 horas.

4. **Efeitos adversos:** A principal complicação da *heparina* e das *HBPMs* é o sangramento (Fig. 22.15). É necessária uma monitoração cuidadosa do paciente e das variáveis laboratoriais para minimizar sangramentos. O sangramento excessivo pode ser controlado interrompendo o uso da *heparina* ou administrando *sulfato de protamina*. Infundido lentamente, este último se combina ionicamente com a *heparina* para formar um complexo 1:1 estável e inativo. É muito importante que a dosagem de *sulfato de protamina* seja titulada cuidadosamente (1 mg para cada 100 unidades de *heparina* administrada), pois o *sulfato de heparina* é um anticoagulante fraco, e seu excesso pode iniciar sangramento ou piorar a hemorragia. As preparações de *heparina* são obtidas de suínos e, assim, podem ser antigênicas. Possíveis reações adversas incluem calafrios, febre, urticária e choque anafilático. A trombocitopenia induzida por *heparina* (TIH) é uma condição grave na qual o sangue circulante tem uma quantidade anormalmente baixa de plaquetas. Essa reação é imunomediada e traz risco de embolismo

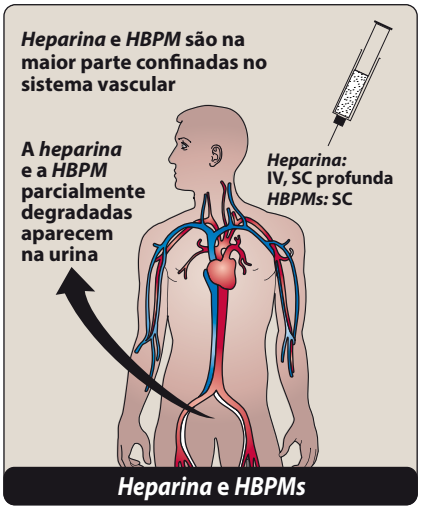



**Figura 22.14**
Administração e destino da *heparina* e das HBPMs.

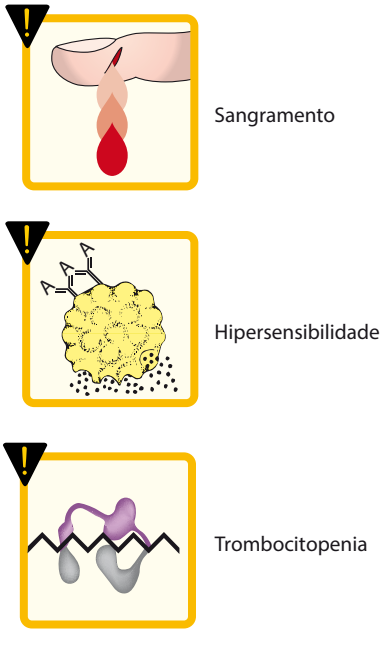



**Figura 22.15**
Efeitos adversos da *heparina*.

booksmedicos.org

venoso e arterial. O tratamento com *heparina* deve ser interrompido em pacientes que apresentam trombocitopenia acentuada. No caso de TIH, a *heparina* pode ser substituída por outro anticoagulante, como a *argatrobana*. (Nota: as HBPMs podem ter sensibilidade cruzada e não são recomentadas na TIH.) Além disso, foi observada osteoporose em pacientes sob tratamento prolongado com *heparina.* A *heparina* e as *HBPMs* são contraindicadas em pacientes que têm hipersensibilidade à *heparina*, distúrbios de coagulação, alcoolismo ou que foram recentemente operados no cérebro, nos olhos ou na medula espinal.

## B. Argatrobana

A *argatrobana* é um anticoagulante sintético parenteral derivado da L-arginina. É um inibidor direto da trombina. A *argatrobana* é usada preventivamente no tratamento da trombose em pacientes com TIH e aprovada para uso durante ICP em pacientes que apresentam ou estão sob risco de TIH. A *argatrobana* é biotransformada no fígado e tem meia-vida de 39 a 51 minutos. A monitoração inclui TTPa, hemoglobina e hematócrito. Como a *argatrobana* é biotransformada no fígado, pode ser usada em pacientes com disfunção renal, mas deve ser usada com cautela nos que apresentam insuficiência hepática. Como com os outros anticoagulantes, o principal efeito adverso é a hemorragia.

## C. Bivalirudina e desirudina

*Bivalirudina* e *desirudina* são anticoagulantes parenterais análogos à hirudina, um inibidor da trombina derivado da saliva da sanguessuga. Esses fármacos são inibidores diretos seletivos da trombina e inibem reversivelmente o centro catalítico da trombina livre e da ligada ao coágulo. A *bivalirudina* é uma alternativa à *heparina* em pacientes que serão submetidos a ICP que têm ou poderão ter risco de desenvolver TIH, e também pacientes com angina instável a ser submetidos a angioplastia. Em pacientes com função renal normal, a meia-vida da *bivalirudina* é de 25 minutos. A dosagem deve ser ajustada em pacientes com disfunção renal. A *desirudina* é indicada para prevenção da TVP em pacientes que serão submetidos a cirurgia de substituição de bacia. Como os outros, a hemorragia é o principal efeito adverso desses fármacos.

## D. Fondaparinux

O *fondaparinux* é um pentassacarídeo anticoagulante derivado sinteticamente. Esse fármaco inibe seletivamente apenas o fator Xa. Ligando-se seletivamente à antitrombina III, o *fondaparinux* potencializa (300-1.000 vezes) a neutralização inata do fator Xa pela antitrombina III. O *fondaparinux* está aprovado para o tratamento da TVP e EP e para a profilaxia do tromboembolismo venoso nos casos de cirurgias ortopédicas e abdominais. Ele é bem absorvido pela via SC com perfil farmacocinético previsível e, por isso, exige menos monitoramento do que a *heparina.* O *fondaparinux* é eliminado com a urina principalmente inalterado, com meia-vida de eliminação entre 17 a 21 horas. É contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave. Hemorragia é o principal efeito adverso do *fondaparinux*. Não existe fármaco para reverter o sangramento associado com esse fármaco. TIH é menos provável com *fondaparinux* do que com *heparina,* mas é uma possibilidade. O *fondaparinux* não deve ser usado em casos de punção lombar ou cirurgia de medula espinal.

booksmedicos.org

## E. Etexilato de dabigatrana

1. **Mecanismo de ação:** O *etexilato de dabigatrana* é o pró-fármaco da molécula ativa *dabigatrana*, que é um inibidor direto de trombina de uso oral. A trombina livre e a ligada ao coágulo são inibidas por *dabigatrana*.

2. **Usos terapêuticos:** Ele é aprovado para a prevenção de AVE e embolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Devido à sua eficácia, à biodisponibilidade oral e a propriedades farmacocinéticas previsíveis, a *dabigatrana* pode ser uma alternativa à *enoxaparina* para a tromboprofilaxia em cirurgias ortopédicas.

3. **Farmacocinética:** O *etexilato de dabigatrana* é administrado por via oral. Devido à hidrólise do produto e à redução da potência quando exposto à umidade, as cápsulas devem ser armazenadas na embalagem original e ingeridas inteiras. Ele é hidrolisado ao fármaco ativo, *dabigatrana*, pelas várias esterases do plasma. O sistema CYP450 não tem função na biotransformação da *dabigatrana*. Ao contrário, a *dabigatrana* é substrato da glicoproteína P (gpP) e eliminado por via renal.

4. **Efeitos adversos:** O principal efeito adverso é a hemorragia, como com outros anticoagulantes. A *dabigatrana* deve ser usada com cautela na insuficiência renal ou em pacientes com mais de 75 anos, pois o risco de hemorragia é maior nesses grupos. Não há antídoto aprovado para reverter a hemorragia associada com *dabigatrana*. A *dabigatrana* não requer monitoração de rotina da relação internacional normalizada (INR) e, comparada com a *varfarina*, tem poucas interações com outros fármacos. (Nota: a INR é o teste padrão usado para monitorar a atividade anticoagulante da *varfarina*.) Efeitos adversos GI são comuns com este fármaco e podem incluir dispepsia, dor abdominal, esofagite e sangramento GI. A interrupção abrupta deve ser evitada, pois os pacientes estarão sob risco de eventos trombóticos. O fármaco é contraindicado em pacientes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas e não é recomendado em pacientes com válvulas cardíacas bioprostéticas.

## F. Rivaroxabana e apixabana

1. **Mecanismo de ação:** *Rivaroxabana* e *apixabana* são inibidores do fator Xa, de uso oral. Ambos se ligam ao centro ativo do fator Xa, prevenindo, assim, sua habilidade de converter protrombina em trombina (Fig. 22.11).

2. **Usos terapêuticos:** *Rivaroxabana* é aprovado para o tratamento e a prevenção da TVP, do EP e do acidente vascular em fibrilação atrial não valvar. *Apixabana* é usada para prevenção do AVE na fibrilação atrial não valvar.

3. **Farmacocinética:** Ambos os fármacos são adequadamente absorvidos por administração oral e amplamente ligados a proteínas. O alimento pode aumentar a absorção de *rivaroxabana,* que é biotransformada principalmente pelas isoenzimas CYP3A4/5 e CYP2J2 a metabólitos inativos. Cerca de um terço do fármaco é excretado inalterado na urina, e os metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. A *apixabana* é biotransformada primariamente pela

booksmedicos.org

CYP3A4, ao passo que as enzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2 são vias metabólicas menores – aproximadamente 27% é excretado por via renal. *Rivaroxabana* e *apixabana* são substratos da gpP. Comparados com a *varfarina*, *rivaroxabana* e *apixabana* têm menos interações farmacológicas. Não há exigências de monitoração laboratorial para ambas.

4. **Efeitos adversos:** O sangramento é o efeito adverso mais grave dos inibidores do fator Xa. Não há antídoto disponível para reverter a hemorragia causada por *rivaroxabana* ou *apixabana*. Ambzs são eliminados por via renal. Função renal insuficiente pode prolongar o efeito desses fármacos e, assim, aumentar o risco de hemorragia. Nenhuma das duas devem ser usadas em disfunção renal grave (depuração de creatinina menor do que 15 mL/min). A interrupção abrupta deve ser evitada.

## G. Varfarina

Os anticoagulantes cumarínicos devem sua ação à habilidade de antagonizar a função de cofator da vitamina K. O único anticoagulante cumarínico terapeuticamente relevante é a *varfarina.* Inicialmente usada como raticida, a *varfarina* hoje é largamente usada clinicamente como anticoagulante oral. A INR é o padrão pelo qual a atividade anticoagulante da *varfarina* é monitorada. A INR corrige variações que ocorrem com diferentes reagentes da tromboplastina usados para realizar testes em varias instituições. O objetivo do tratamento com *varfarina* é uma INR de 2-3 para a maioria das indicações e INR de 2,5-3,5 para algumas válvulas mecânicas e outras indicações. A *varfarina* tem um índice terapêutico estreito. Por isso, é importante que a INR seja mantida dentro da faixa ideal o máximo possível, podendo ser necessário monitorar com frequência.

1. **Mecanismo de ação:** Os fatores II, VII, IX e X (Fig. 22.11) precisam da vitamina K como um cofator para sua síntese pelo fígado. Esses fatores sofrem uma modificação pós-translacional dependente de vitamina K, na qual alguns de seus resíduos de ácido glutâmico são carboxilados para formar resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico (Fig. 22.16). Os resíduos de γ-carboxiglutamil ligam íons cálcio, que são essenciais para a interação entre os fatores de coagulação e as membranas das plaquetas. Nas reações de carboxilação, a carboxilase dependente de vitamina K fixa $CO_2$ para formar os novos grupos COOH no ácido glutâmico. O cofator vitamina K reduzido é convertido em epóxido de vitamina K durante a reação. A vitamina K é regenerada do epóxido pela vitamina K epóxido redutase, a enzima que é inibida pela *varfarina*. O tratamento com *varfarina* resulta na produção de fatores de coagulação menos ativos (de 10 a 40% do normal), pois lhes faltam suficientes cadeias laterais γ-carboxiglutamil. Diferentemente da *heparina*, os efeitos anticoagulantes da *varfarina* não são observados imediatamente após a administração. Em vez disso, o pico do efeito pode atrasar por 72 a 96 horas, tempo necessário para esgotar a reserva de fatores de coagulação circulantes. O efeito anticoagulante da *varfarina* pode ser anulado com a administração de *vitamina K.* Contudo, a reversão após a administração da *vitamina K* demora 24 horas (tempo necessário para a degradação dos fatores de coagulação já sintetizados).

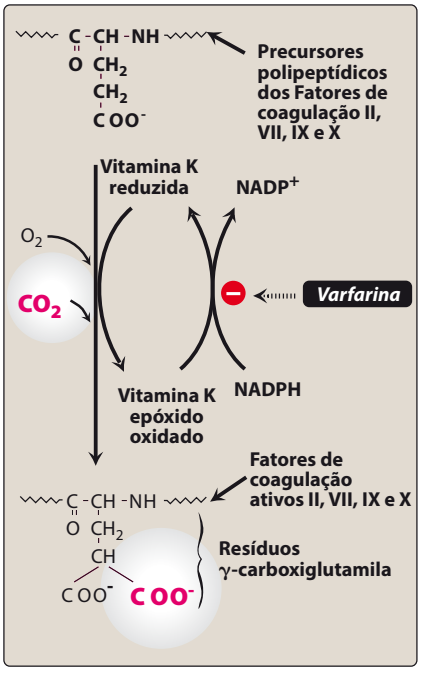



**Figura 22.16**

Mecanismos de ação da *varfarina*. $NADP^+$, forma oxidada do fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotídeo; NADPH, forma reduzida do fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotídeo.

booksmedicos.org

2. **Usos terapêuticos:** A *varfarina* é usada na prevenção e no tratamento da TVP e da EP, na prevenção do AVE e do AVE na condição de fibrilação ventricular e/ou válvulas cardíacas prostéticas, na deficiência de proteína C e S e na síndrome antifosfolipídica. Ela é também usada para a prevenção do tromboembolismo venoso durante cirurgias ortopédicas ou ginecológicas.

3. **Farmacocinética:** A *varfarina* é rapidamente absorvida após administração via oral (100% de biodisponibilidade com pouca variação individual). Ela é é extensamente ligada à albumina plasmática, o que evita sua difusão para o líquido cerebrospinal, para a urina e para o leite materno. Contudo, fármacos que tenham maior afinidade pelo local de ligação da albumina, como as sulfonamidas, podem deslocar os anticoagulantes e levar a um aumento transitório da atividade. Fármacos que afetam a ligação da *varfarina* às proteínas plasmáticas causam variabilidade na resposta terapêutica à *varfarina*. A *varfarina* atravessa facilmente a placenta. Sua meia-vida média é de cerca de 40 horas, mas esse valor é muito variável entre indivíduos. A *varfarina* é biotransformada pela CYP450 (incluindo as isoenzimas 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4) a compostos inativos. Após conjugação ao ácido glicurônico, os metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. Os fármacos que afetam a biotransformação da *varfarina* podem alterar seus efeitos terapêuticos. A *varfarina* tem numerosas interações que podem potencializar ou atenuar seu efeito anticoagulante. A relação de fármacos de interação é extensa. Um resumo das interações mais importantes é apresentado na Figura 22.17.

4. **Efeitos adversos:** O principal efeito adverso da *varfarina* é a hemorragia, e as embalagens advertem para o risco. Por isso, é importante monitorar com frequência a INR e ajustar a dosagem do fármaco. Pequenos sangramentos são controlados com a suspensão da *varfarina* ou com a administração de *vitamina* $K_1$ por via oral, mas sangramentos graves exigem doses maiores da *vitamina K* administrada por via IV. Sangue total, plasma congelado e concentrados plasmáticos dos fatores sanguíneos também podem ser usados para reverter a ação da *varfarina* rapidamente. Lesões de pele e necrose são complicações raras do tratamento com *varfarina.* Síndrome do dedo roxo, uma coloração violácea de dedo, dolorosa e rara, causada por êmbolos de colesterol a partir de placas, também foi observada no tratamento com *varfarina*. A *varfarina* é teratogênica e nunca deve ser usada durante a gestação. Se o tratamento anticoagulante é necessário durante a gestação, deve-se administrar *heparina* ou *HBPM*.

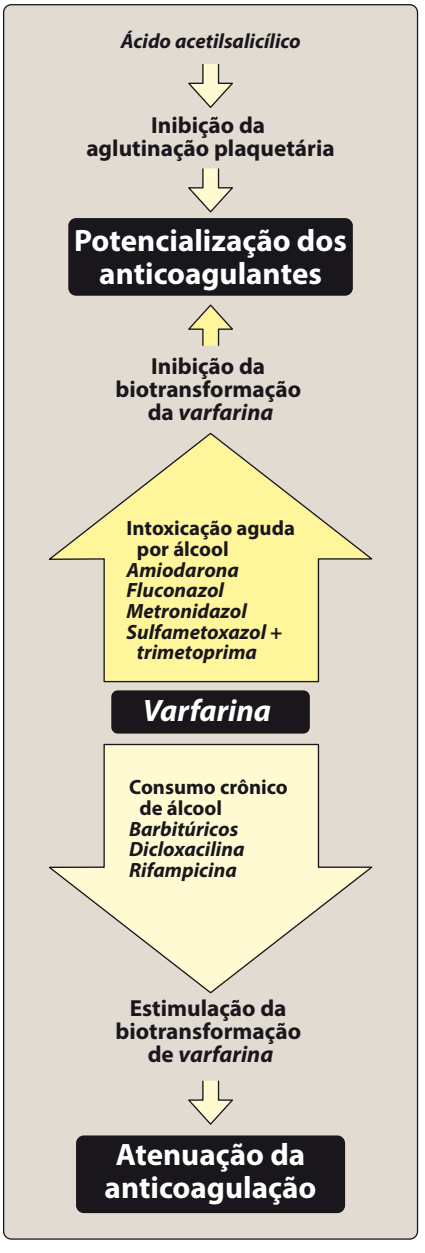



**Figura 22.17**
Fármacos que afetam o efeito anticoagulante da *varfarina*.

## VII. TROMBOLÍTICOS

A doença tromboembólica aguda em determinados pacientes pode ser tratada com a administração de fármacos que ativam a conversão de plasminogênio em plasmina, uma serinoprotease que hidrolisa fibrina e, assim, dissolve coágulos (Fig. 22.18). A *estreptoquinase*, um dos primeiros desses fármacos aprovados, causa um estado fibrinolítico sistêmico que pode levar a problemas de sangramento. A *alteplase* atua mais localizadamente na fibrina trombótica para produzir fibrinólise. A *uroquinase* é produzida naturalmente nos rins humanos e converte diretamente plasminogênio em plasmina

booksmedicos.org

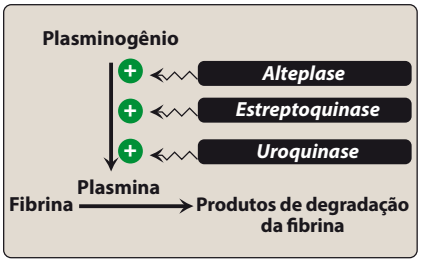



**Figura 22.18**

Ativação do plasminogênio pelos trombolíticos.

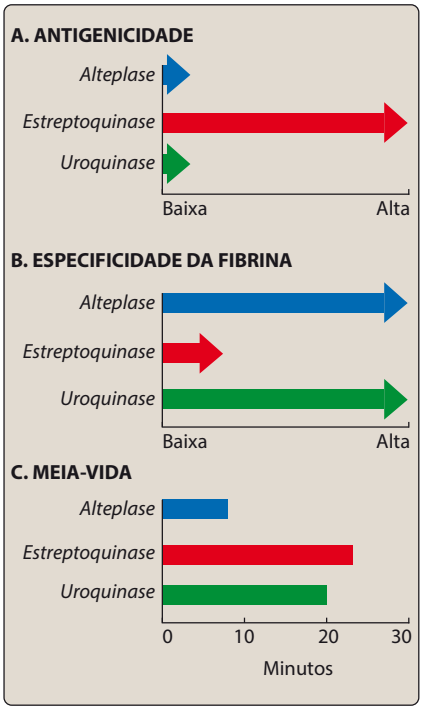



**Figura 22.19**

Comparação entre enzimas trombolíticas.

ativa. A Figura 22.19 compara os trombolíticos. Os fibrinolíticos podem lizar trombos patológicos e normais.

## A. Características comuns dos trombolíticos

1. **Mecanismo de ação:** Os trombolíticos apresentam algumas características comuns. Todos atuam direta ou indiretamente convertendo plasminogênio em plasmina, que, então, hidrolisa a fibrina, hidrolisando, assim, os trombos (Fig. 22.18). A dissolução do coágulo e a reperfusão ocorrem com maior frequência quando o tratamento é iniciado logo após a formação do trombo, pois ele se torna mais resistente à lise à medida que envelhece. Infelizmente, um número maior de trombos pode ocorrer enquanto o trombo se dissolve, levando a uma maior agregação das plaquetas e trombose. Estratégias para evitar essa situação incluem a administração de antiplaquetários, como *AAS*, ou antitrombóticos, como *heparina*.

2. **Usos terapêuticos:** Usados originalmente para o tratamento de TVP e EP grave, os trombolíticos hoje são usados menos frequentemente para essas condições. Sua tendência de causar hemorragias também comprometeu seu uso no tratamento da trombose arterial periférica aguda e do IAM. Para o IAM, a aplicação intracoronariana do fármaco é a forma mais confiável em termos de obter a recanalização. Contudo, a cateterização cardíaca pode não ser possível entre 2 e 6 horas de "janela terapêutica", após as quais uma recuperação miocárdica significativa se torna menos provável. Assim, os trombolíticos são administrado em geral por via IV. Os trombolíticos são úteis em restabelecer a função de cateteres e anastomoses (*shunts*), hidrolisando os coágulos que causam a oclusão. Eles também são usados para dissolver coágulos que resultam em AVE.

3. **Efeitos adversos:** Os trombolíticos não diferenciam entre a fibrina de um trombo indesejado e a fibrina de um tampão hemostático benéfico. Assim, a hemorragia é o principal efeito adverso. Por exemplo, uma lesão prévia insuspeita, como a úlcera péptica, pode sangrar após a injeção de um trombolítico (Fig. 22.20). Esses fármacos são contraindicados em gestantes e pacientes com ferimentos em cicatrização, histórico de AVE, tumor cerebral, traumatismo na cabeça, sangramento intracranial e câncer metastático.

## B. Alteplase, reteplase e tenecteplase

*Alteplase* (antes conhecida como *ativador do plasminogênio tecidual* ou APt) é uma serinoprotease originalmente derivada de cultura de células de melanoma humano. Atualmente, é obtida como produto de tecnologia de DNA recombinante. *Reteplase* é um derivado menor de APt recombinante, engenhado geneticamente. *Tenecteplase* é outro APt recombinante com meia-vida mais longa e maior afinidade pela fibrina do que a *alteplase.* A *alteplase* tem baixa afinidade pelo plasminogênio livre no plasma, mas ativa rapidamente o plasminogênio que está ligado à fibrina em um trombo ou um tampão hemostático. Assim, a *alteplase* em doses baixas é considerada seletiva para fibrina. Ela é aprovada para o tratamento de IAM, EP massiva e AVE isquêmico agudo. *Reteplase* e *tenecteplase* são aprovados somente para uso em IAM, embora *reteplase* possa ser usada extrabula na TVP e na EP massiva. A *alteplase*

booksmedicos.org

tem uma meia-vida muito curta (5-30 minutos) e, por isso, 10% da dose total é injetada por via IV como um bólus, e o restante do fármaco é administrado durante 60 minutos. *Reteplase* e *tenecteplase* têm meias vidas mais longas e, por isso, podem ser administradas como bólus IV. A *alteplase* pode causar angiedema orolingual, e o risco desse efeito aumenta quando há associação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs).

### C. Estreptoquinase

A *estreptoquinase* é uma proteína extracelular purificada de caldos de cultura de estreptococos β-hemolíticos do grupo C. Ela forma um complexo ativo um-a-um com plasminogênio. Esse complexo é enzimaticamente ativo e converte o plasminogênio não complexado na enzima ativa plasmina (Fig. 22.21). Além da hidrólise dos tampões de fibrina, o complexo também catalisa a degradação do fibrinogênio, bem como dos fatores V e VII de coagulação (Fig. 22.22). Com o advento de novos fármacos, a *estreptoquinase* raramente é usada e, em vários mercados, não mais está disponível.

### D. Uroquinase

A *uroquinase* é produzida naturalmente no organismo, pelos rins. A *uroquinase* terapêutica é isolada de culturas de células renais humanas e tem baixa antigenicidade. A *uroquinase* hidrolisa diretamente a ligação arginina-valina do plasminogênio, formando plasmina. A *uroquinase* só está aprovada para a lise de êmbolos pulmonares. Usos extrabula incluem o tratamento de IAM, tromboembolismo arterial, trombose artéria coronária e TVP. Seu uso foi amplamente superado por outros fármacos com relação risco/benefício mais favorável.

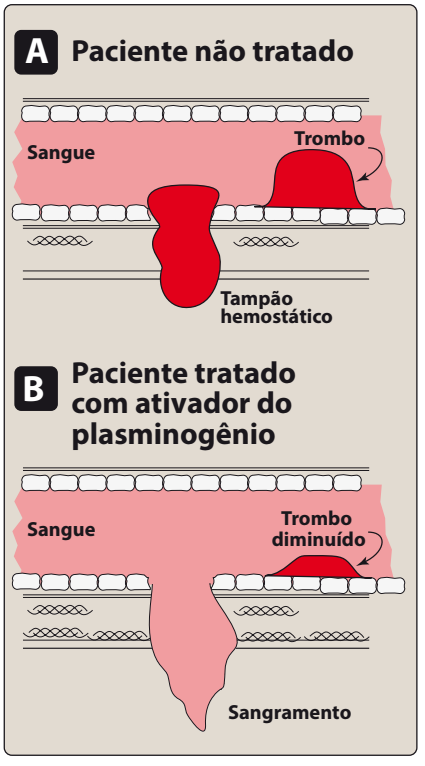



**Figura 22.20**
Degradação de um trombo indesejado e um tampão hemostático útil pelos ativadores de plasminogênio.

## VIII. ANTI-HEMORRÁGICOS

Os problemas de sangramentos podem ter sua origem em condições patológicas de ocorrência natural, como a hemofilia, ou resultar de estados fibrinolíticos que aparecem depois de cirurgia GI ou prostatectomia. O uso de anticoagulantes também pode originar hemorragias. Certas proteínas naturais e a *vitamina K*, bem como antagonistas sintéticos, são eficazes no controle de sangramentos (Fig. 22.23). Preparações concentradas desses fatores estão disponíveis a partir de doadores humanos. Contudo, essas preparações têm o risco de transferir infecções virais. A transfusão de sangue também é uma opção para o tratamento das hemorragias graves.

### A. Ácido aminocaproico e ácido tranexâmico

Os estados fibrinolíticos podem ser controlados pela administração de ácido aminocaproico ou ácido tranexâmico. Ambos são fármacos sintéticos, ativos por via oral, excretados na urina, e que inibem a ativação do plasminogênio. O ácido tranexâmico é dez vezes mais potente do que o ácido aminocaproico. O efeito adverso potencial é trombose intravascular.

### B. Sulfato de protamina

O *sulfato de protamina* antagoniza o efeito anticoagulante da *heparina*. Essa proteína é derivada do esperma ou dos testículos de peixes e é rica em arginina, o que explica seu caráter básico. A *protamina* de

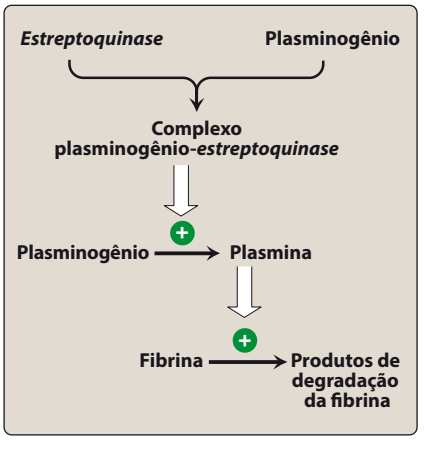



**Figura 22.21**
Mecanismo de ação da *estreptoquinase*.

booksmedicos.org

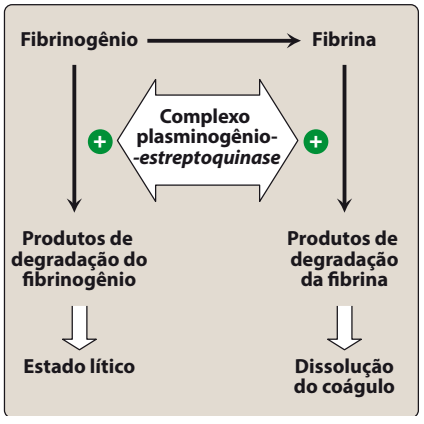



**Figura 22.22**

A *estreptoquinase* degrada a fibrina e o fibrinogênio.

cargas positivas interage com a *heparina* de cargas negativas, formando um complexo estável sem atividade anticoagulante. Os efeitos adversos da administração da *protamina* incluem hipersensibilidade, bem como dispneia, rubor, bradicardia e hipotensão, quando injetada rapidamente.

## C. Vitamina K

A administração de *vitamina* $K_1$ (*fitonadiona*) pode interromper o sangramento devido a *varfarina,* aumentando a oferta de *vitamina* $K_1$ ativa e inibindo, assim, o efeito da *varfarina.* A *vitamina* $K_1$ pode ser administrada por via oral, SC ou IV. (Nota: por via IV, a *vitamina K* deve ser administrada lentamente, por infusão, para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade ou anafilactoides. Para o tratamento de sangramentos, a *vitamina K* por via SC não é tão eficaz quanto pelas vias oral ou IV. A resposta à vitamina K é lenta, requerendo cerca de 24 horas para reduzir a INR (tempo para sintetizar novos fatores de coagulação). Assim, se for necessária hemostasia imediata, deve ser transfundido plasma congelado fresco.

| MEDICAÇÃO | ANTÍDOTO CONTRA O SANGRAMENTO CAUSADO POR | EFEITOS ADVERSOS | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO |
|---|---|---|---|
| **Ácido aminocaproico**<br><br>**Ácido tranexâmico** | **Estado fibrinolítico** | **Necrose muscular**<br>**Trombose**<br>**ACV**<br>**Convulsão** | **HC**<br>**Enzimas dos músculos**<br>**Pressão arterial** |
| ***Sulfato de protamina*** | ***Heparina*** | **Vermelhidão (rubor)**<br>**Náuseas/êmese**<br>**Dispneia**<br>**Bradiarritmia**<br>**Hipotensão**<br>**Anafilaxia** | **Monitorar coagulação**<br>**Pressão arterial**<br>**Frequência cardíaca** |
| ***Vitamina*** $K_1$ | ***Varfarina*** | **Reações de pele**<br>**Anafilaxia** | **TP/RNI** |

**Figura 22.23**

Resumo de fármacos usados contra sangramentos.
HC, hemograma completo; AVE, acidente vascular encefálico; TP, tempo de protrombina; RNI, relação normalizada internacional.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

22.1 Qual dos antagonistas dos receptores $P2Y_{12}$ ADP liga-se reversivelmente a ele?

A. *Clopidogrel.*
B. *Prasugrel.*
C. *Ticagrelor.*
D. *Ticlopidina.*

Resposta correta = C. Dos quatro antagonistas do receptor $P2Y_{12}$ ADP, o *ticagrielor* é o único que se liga reversivelmente ao receptor. Isso é importante quando se trata de aderência ao tratamento. Se o paciente não é aderente, a atividade antiplaquetária do *ticagrelor* é interrompida quando o fármaco é esquecido (pois as plaquetas inibidas não são inibidas irreversivelmente, como seriam com *AAS*, *clopidogrel* ou *prasugrel*). Por outro lado, o período que antecede a cirurgia pode ser menor em pacientes que usam *ticagrelor*, pois é necessário menos tempo para o efeito antiplaquetário terminar.

booksmedicos.org

22.2 Uma mulher de 70 anos é diagnosticada com fibrilação atrial não valvar. A anamnese revela doença renal crônica, e a função renal está moderadamente reduzida. Todos os seguintes anticoagulantes devem ter suas dosagens diminuídas nesta paciente, EXCETO:

A. *Apixabana.*
B. *Dabigatrana.*
C. *Rivaroxabana.*
D. *Varfarina.*

Resposta correta = D. A *varfarina* não requer ajuste de dosagem na disfunção renal. A INR é monitorada, e o ajuste da dosagem é feito com base nessa informação. Todos os demais fármacos são depurados por via renal em alguma extensão e precisam de reajuste da dosagem na disfunção renal.

22.3 Um homem de 80 anos toma *varfarina* indefinidamente para prevenção de TVP. Ele é um paciente aderente, com INR estável, e não tem episódios de sangramento ou hematomas. Agora, é diagnosticado com infecção do trato urinário, para o qual foram prescritos *sulfametoxazol + trimetoprima*. Que repercussão isso terá no tratamento com *varfarina*?

A. Diminuirá o efeito anticoagulante da *varfarina*.
B. Aumentará o efeito anticoagulante da *varfarina*.
C. Ativará a atividade das plaquetas.
D. Não alterará o estado de anticoagulação.

Resposta correta = B. A associação de *sulfametoxazol + trimetoprima* tem interação significativa com *varfarina*, pois inibe sua biotransformação. Por isso, a associação de *sulfametoxazol + trimetoprima* aumenta a anticoagulação, e o paciente deve ter sua dosagem de *varfarina* reduzida e a INR mensurada frequentemente enquanto estiver usando a associação.

22.4 Em qual desses quadros o *cilostazol* é contraindicado?

A. Doença arterial periférica.
B. Gota.
C. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
D. Osteoporose.

Resposta correta = C. O *cilostazol* é contraindicado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida porque é um inibidor da fosfodiesterase e atua como um inotrópico positivo (o que pode causar morte súbita).

22.5 Onde a *heparina* precisa se ligar para exercer seu efeito anticoagulante?

A. Receptor GP IIb/IIIa.
B. Trombina.
C. Antitrombina III.
D. Fator de von Willebrand.

Resposta correta = C. A *heparina* se liga à antitrombina III, causando alteração conformacional. Então esse complexo *heparina*/antitrombina III inativa a trombina e o fator Xa.

22.6 Qual dos seguintes fármacos é considerado seletivo para fibrina por ativar rapidamente o plasminogênio que se liga à fibrina?

A. *Alteplase.*
B. *Fondaparinux.*
C. *Estreptoquinase.*
D. *Uroquinase.*

Resposta correta = A. A *alteplase* tem baixa afinidade pelo plasminogênio livre no plasma, mas ativa rapidamente o plasminogênio que está ligado à fibrina em um trombo ou um tampão hemostático. Tem a vantagem de hidrolisar somente a fibrina, sem degradação indesejada de outras proteínas (principalmente fibrinogênio).

22.7 Um homem de 56 anos se apresenta ao pronto-socorro com queixa de inchaço, vermelhidão e dor na perna esquerda. O paciente é diagnosticado com TVP aguda e precisa de tratamento com anticoagulante. Todos os seguintes são aprovados para tratar a TVP deste paciente, EXCETO:

A. *Rivaroxabana.*
B. *Dabigatrana.*
C. *Enoxaparina.*
D. *Heparina.*

Resposta correta = B. A *dabigatrana* só está aprovada para a prevenção do AVE na fibrilação atrial não vascular; não está aprovada para o tratamento de TVP aguda. As demais opções estão aprovadas para o tratamento da TVP.

22.8 Qual dos seguintes é o fármaco mais apropriado para reverter o efeito anticoagulante da *heparina*?

A. Ácido aminocaproico.
B. *Sulfato de protamina.*
C. *Vitamina* $B_1$.
D. Ácido tranexâmico.

Resposta correta = B. O sangramento excessivo pode ser controlado com a interrupção da administração da *heparina* e com o uso de *sulfato de protamina*. Infundida lentamente, a *protamina* combina-se ionicamente com a *heparina*, formando um complexo inativo e estável. O ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico são aprovados para o tratamento de hemorragias, mas não especificamente para reverter os efeitos da *heparina* para estancar a hemorragia. A *vitamina* $K_1$ é usada para ajudar a reverter o efeito do sangramento causado por *varfarina*.

booksmedicos.org

22.9 Um homem de 62 anos tomando *varfarina* para prevenção de AVE em fibrilação atrial se apresenta ao médico de cuidados primários com INR aumentada de 10,5 sem sangramento. Ele é instruído a suspender a *varfarina* e recebe 2,5 mg de *vitamina* $K_1$ por via oral. Depois de quanto tempo será observado o efeito da *vitamina K* na INR deste paciente, mais provavelmente?

A. 1 hora.
B. 6 horas.
C. 24 horas.
D. 72 horas.

Resposta correta = C. A *vitamina* $K_1$ precisa de cerca de 24 horas para reduzir a INR. Isso é devido ao tempo necessário para o organismo sintetizar novos fatores de coagulação.

22.10 Um homem de 58 anos recebe tratamento IV com *alteplase* devido a um quadro de AVE agudo. Cinco minutos após completar a infusão da *alteplase*, ele desenvolve angiedema orolingual. Qual dos seguintes fármacos pode ter aumentado o risco de desenvolver andiedema orolingual nesse paciente?

A. IECAs.
B. Antagonistas de receptor GP IIb/IIIa.
C. Inibidores da fosfodiesterase.
D. Diuréticos tiazídicos.

Resposta correta = A. Os IECAs, o *AAS* e o *prasugrel* causam efeitos adversos, incluindo angiedema orolingual. No caso da administração do *alteplase*, os IECAs foram associados com aumento do risco de desenvolver angiedema orolingual no uso concomitante.

booksmedicos.org

# 23

# Anti-hiperlipêmicos

Karen Sando

## I. RESUMO

A doença cardíaca coronariana (DCC) é a principal causa de mortes no mundo. A DCC está relacionada com níveis elevados da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-C, ou "mau" colesterol) e triglicerídeos e com níveis baixos de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-C, ou "bom" colesterol). Outros fatores de risco para DCC incluem fumo, hipertensão, obesidade e diabetes. Os níveis de colesterol podem estar elevados devido ao estilo de vida (p. ex., sedentarismo ou dieta contendo excesso de gorduras saturadas). As hiperlipidemias também podem resultar de um defeito genético no metabolismo das lipoproteínas ou, mais comumente, de uma combinação de fatores genéticos e estilo de vida. Mudanças adequadas no estilo de vida, associadas ao tratamento medicamentoso, podem reduzir de 30 a 40% a mortalidade por DCC. Os anti-hiperlipêmicos (Fig. 23.1) com frequência são tomados indefinidamente para controlar os níveis lipídicos no plasma. A Figura 23.2 ilustra o metabolismo normal das lipoproteínas séricas e as características das principais hiperlipidemias genéticas.

## II. OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Os lipídeos plasmáticos consistem principalmente de lipoproteínas – complexos esféricos de lipídeos e proteínas específicas (apolipoproteínas [apos]). As lipoproteínas clinicamente importantes, listadas em ordem decrescente de aterogenicidade, são LDL-C, lipoproteína de densidade muito baixa colesterol (VLDL-C), quilomícrons e HDL-C. A ocorrência de DCC está associada de forma positiva ao alto colesterol total e, ainda mais fortemente, ao LDL-C elevado. [Nota: o colesterol total é a soma de LDL-C, VLDL-C e HDL-C.] Em contraste à LDL-C, os níveis altos de HDL-C foram associados com menor risco de doença cardíaca (Fig. 23.3). Redução de LDL-C é o objetivo principal do tratamento de diminuição do colesterol. Anteriormente, as normas do colesterol recomendavam o tratamento para objetivos específicos de LDL-C. As normas recentes não recomendam alvos, mas enfatizam o tratamento de alta ou moderada intensidade com estatinas, em populações definidas com risco de doença cardiovascular

| INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE (Estatinas) |
|---|
| *Atorvastatina* |
| *Fluvastatina* |
| *Lovastatina* |
| *Pitavastatina* |
| *Pravastatina* |
| *Rosuvastatina* |
| *Sinvastatina* |
| **NIACINA** |
| *Niacina* |
| **FIBRATOS** |
| *Fenofibrato* |
| *Genfibrozila* |
| **SEQUESTRANTES DE ÁCIDOS BILIARES** |
| *Colesevelam* |
| *Colestipol* |
| *Colestiramina* |
| **INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE COLESTEROL** |
| *Ezetimiba* |
| **ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3** |
| *Ácidos docoexaenoico e eicosapentaenoico Icosapente etila* |

**Figura 23.1**

Resumo dos anti-hiperlipêmicos. HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

booksmedicos.org

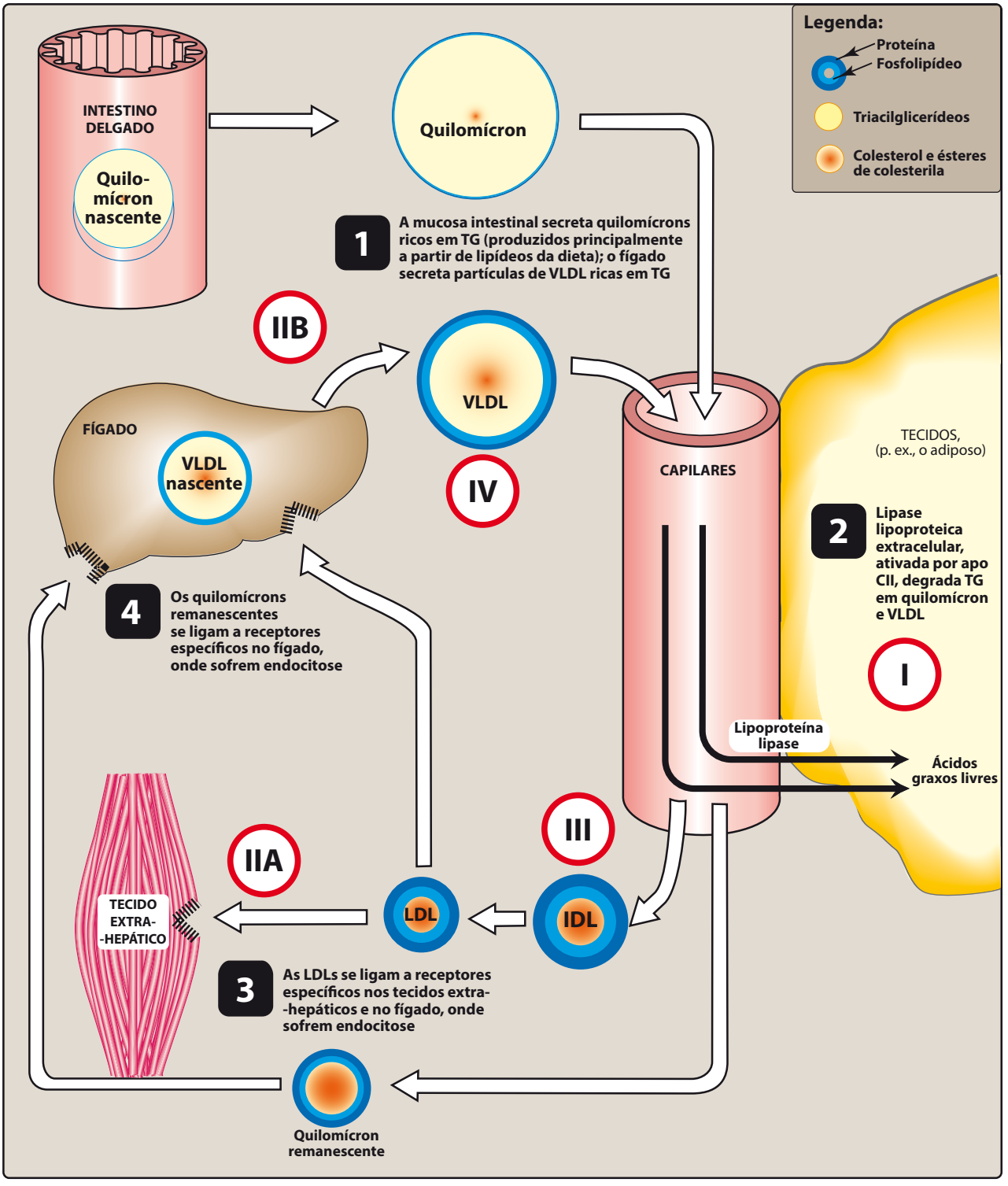



**Figura 23.2**

Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas e doenças genéticas relacionadas. Os algarismos romanos nos círculos brancos se referem a tipos genéticos específicos de hiperlipidemias resumidos na página seguinte.

CM, quilomícrons; TG, triglicerídeo; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; LDL, lipoproteína de baixa densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; apo CII, apolipoproteína CII encontrada nos quilomícrons e na VLDL.

*(Continua)*

booksmedicos.org

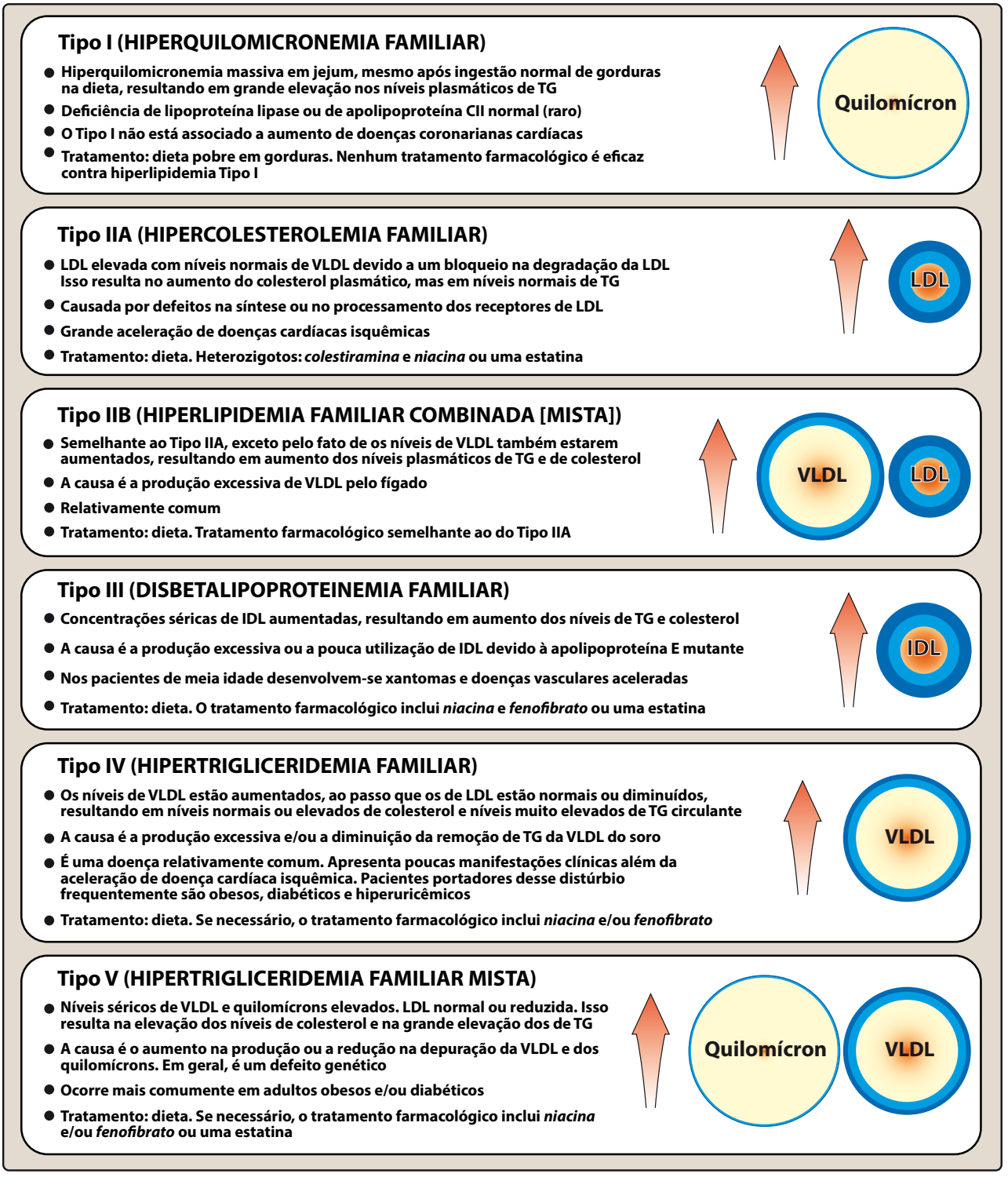



**Figura 23.2** *(Continuação)*

Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas e doenças genéticas relacionadas.
CM, quilomícrons; TG, triglicerídeo; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; LDL, lipoproteína de baixa densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; apo CII, apolipoproteína CII encontrada nos quilomícrons e na VLDL.

booksmedicos.org

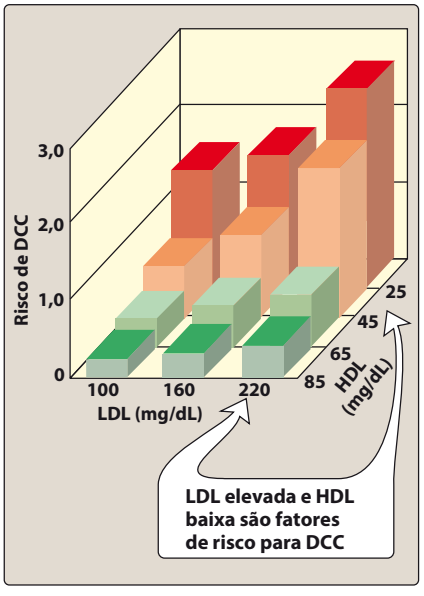



**Figura 23.3**

Efeito do LDL-C e do HDL-C circulantes sobre o risco de DCC.
LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

aterosclerótica (DCVAS). Tratamento de maior intensidade é recomendado para aqueles com DCVAS estabelecida ou com um risco geral maior de doença cardíaca (Fig. 23.4).

### A. Opções de tratamento contra a hipercolesterolemia

Mudanças no estilo de vida, como dieta, exercício e diminuição de massa corporal, podem causar redução modesta no LDL-C e aumento no HDL-C. Contudo, a maioria dos pacientes é incapaz de obter reduções significativas no LDL-C apenas com modificações do estilo de vida, e o tratamento farmacológico pode ser necessário. A primeira opção contra a hipercolesterolemia é o tratamento com inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas). O tratamento com estatinas é recomendado para quatro grupos principais, apresentados na Figura 23.4.

### B. Opções de tratamento contra a hipertrigliceridemia

Níveis elevados de triglicerídeos estão independentemente associados com risco elevado de DCC. Dieta e exercícios físicos são as principais formas de combater a hipertrigliceridemia. Se forem indicados, *niacina* e derivados do ácido fíbrico são os mais eficazes na redução dos triglicerídeos. Ácidos graxos ômega-3 (óleo de peixes) em doses adequadas também podem ser úteis. A redução dos triglicerídeos é um benefício secundário das estatinas, cujo benefício primário é a redução do LDL-C.

## III. FÁRMACOS USADOS CONTRA HIPERLIPIDEMIA

Os anti-hiperlipêmicos incluem estatinas, *niacina,* fibratos, resinas ligadoras de ácidos biliares, inibidor da absorção de colesterol e ácidos graxos ômega-3. Esses fármacos podem ser usados isoladamente ou em associação. Contudo, o tratamento farmacológico deve sempre ser acompanhado de modificações no estilo de vida, com exercícios e dieta pobre em gorduras saturadas.

### A. Inibidores da HMG-CoA redutase

Os inibidores da HMG-CoA redutase (mais conhecidos como estatinas) reduzem os níveis elevados de LDL-C, resultando em redução substancial de eventos coronarianos e de morte por DCC. Eles são considerados o tratamento de primeira escolha para pacientes com risco elevado de DCVAS. As vantagens terapêuticas incluem estabilização das placas, melhora da função endotelial coronariana, inibição da formação do trombo plaquetário e atividade anti-inflamatória. A importância de diminuir o LDL-C com estatinas foi demonstrado em pacientes com e sem DCC estabelecida.

1. **Mecanismo de ação:** *Lovastatina*, *sinvastatina*, *pravastatina*, *atorvastatina*, *fluvastatina*, *pitavastatina* e *rosuvastatina* são inibidores competitivos de HMG-CoA redutase, a etapa limitante da síntese de colesterol. Inibindo a síntese do colesterol, elas esgotam o seu estoque intracelular (Fig. 23.5). O esgotamento do colesterol intracelular leva a célula a aumentar, na superfície, o número de receptores específicos de LDL-C que podem ligar o LDL-C circulante e internalizá-lo. Assim, o colesterol no plasma diminui por redução da síntese e aumento do seu catabolismo.

booksmedicos.org

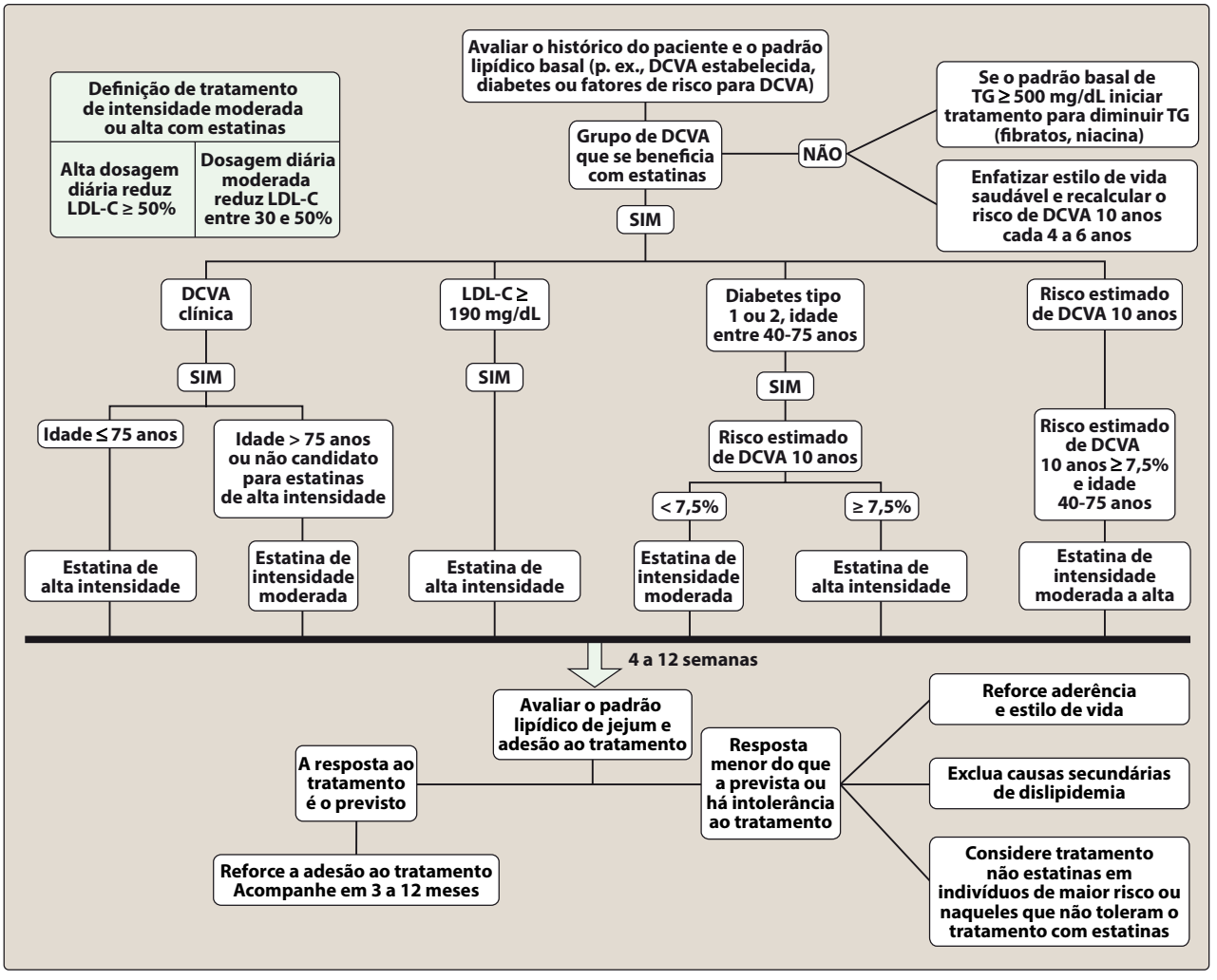



**Figura 23.4**

Normas para o tratamento das hiperlipidemias.
DCVAS, doença cardiovascular aterosclerótica; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade colesterol; TG, triglicerídeo.

*Pitavastatina*, *rosuvastatina* e *atorvastatina* são as estatinas redutoras de LDL-C mais potentes, seguidas de *sinvastatina*, *pravastatina* e então *lovastatina* e *fluvastatina*. (Nota: como esses fármacos sofrem acentuada extração de primeira passagem no fígado, seu efeito dominante se dá nesse órgão.) Os inibidores da HMG-CoA redutase também diminuem os níveis de triglicerídeos e podem aumentar os níveis de HDL-C em alguns pacientes.

2. **Usos terapêuticos:** Esses fármacos são eficazes em reduzir os níveis plasmáticos de colesterol em todos os tipos de hiperlipidemias. No entanto, pacientes homozigotos para hipercolesterolemia familiar não têm receptores de LDL-C e, dessa forma, se beneficiam muito menos do tratamento com esses fármacos.

3. **Farmacocinética:** A *lovastatina* e a *sinvastatina* são lactonas hidrolisadas no fármaco ativo. As outras estatinas são todas administradas na sua forma ativa. A absorção das estatinas é variável

booksmedicos.org

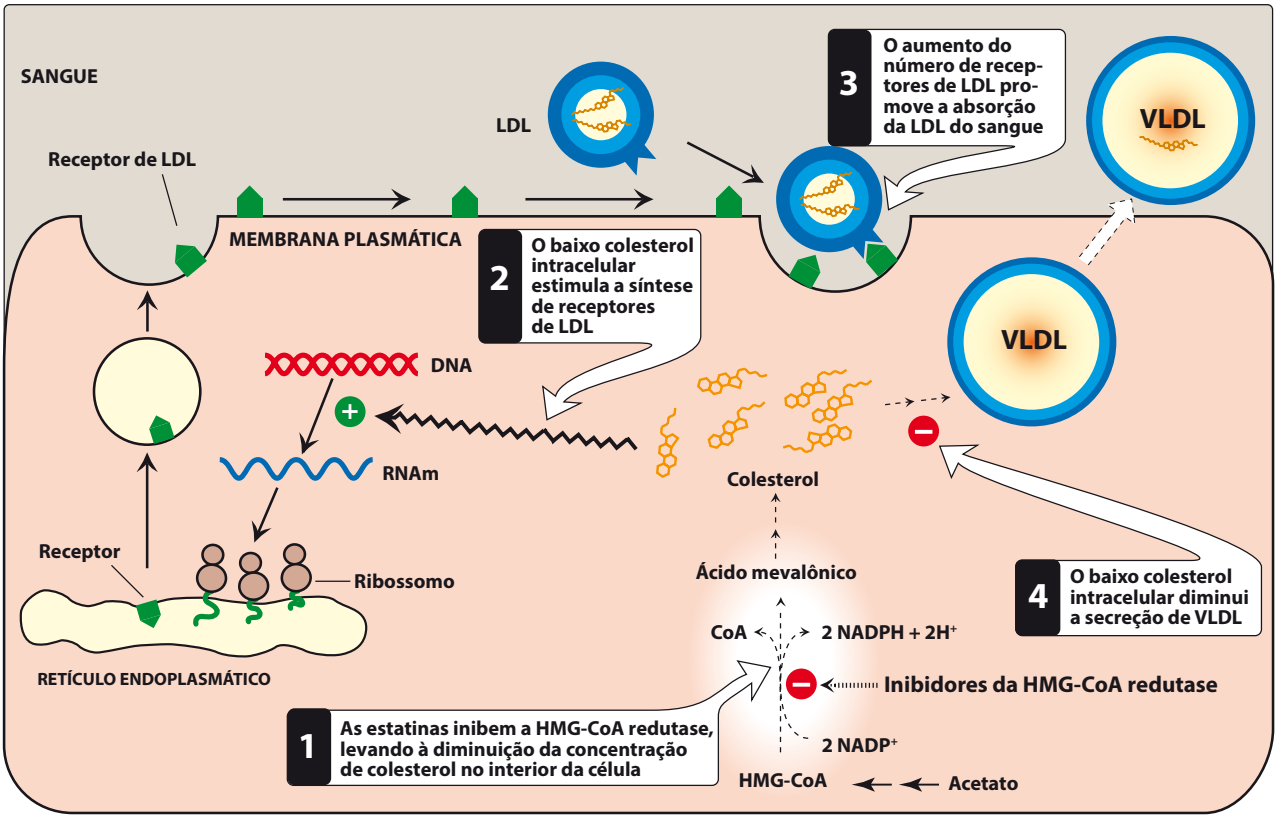



**Figura 23.5**

Inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas.
HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

| CARACTERÍSTICA | ATORVASTATINA | FLUVASTATINA | LOVASTATINA | PITAVASTATINA | PRAVASTATINA | ROSUVASTATINA | SINVASTATINA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Redução de colesterol de LDL sérico produzido (%) | 55 | 24 | 34 | 43 | 34 | 60 | 41 |
| Redução de triglicerídeos séricos produzido (%) | 29 | 10 | 16 | 18 | 24 | 18 | 18 |
| Aumento de colesterol de HDL sérico produzido (%) | 6 | 8 | 9 | 8 | 12 | 8 | 12 |
| Meia-vida plasmática (horas) | 14 | 1 a 2 | 2 | 12 | 1 a 2 | 19 | 1 a 2 |
| Penetração no sistema nervoso central | Não | Não | Sim | Sim | Não | Não | Sim |
| Excreção renal da dose absorvida (%) | 2 | < 6 | 10 | 15 | 20 | 10 | 13 |

**Figura 23.6**

Resumo dos inibidores da HMG-CoA redutase.
HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

booksmedicos.org

(30-85%) após administração por via oral. Todas as estatinas são biotransformadas no fígado, e alguns metabólitos retêm atividade. A excreção ocorre principalmente pela bile e pelas fezes, mas também ocorre alguma eliminação urinária. Suas meias-vidas são variáveis. Algumas características das estatinas estão resumidas na Figura 23.6.

4. **Efeitos adversos:** Pode ocorrer aumento das enzimas hepáticas no tratamento com estatinas. Por isso, a função hepática deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e quando o paciente tem sintomas consistentes com disfunção hepática. (Nota: a insuficiência hepática pode causar acúmulo do fármaco.) Foram relatadas miopatia e rabdomiólise (desintegração do músculo esquelético, rara) (Fig. 23.7). Na maioria desses casos, os pacientes tinham insuficiência renal ou estavam tomando fármacos como *eritromicina*, *genfibrozila* ou *niacina*. A *sinvastatina* é biotransformada pelo CYP3A4, e inibidores dessa isoenzima podem aumentar o risco de rabdomiólise. Os níveis de creatinocinase no plasma devem ser mensurados em pacientes com queixas musculares. Os inibidores da HMG-CoA também podem aumentar o efeito da *varfarina*. Dessa forma, é importante avaliar frequentemente a relação normalizada internacional (INR, do inglês *international normalized ratio*). Esses fármacos são contraindicados durante a gravidez e a lactação.

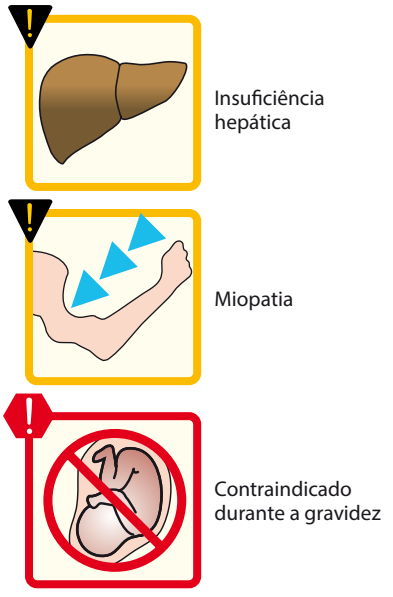



**Figura 23.7**
Alguns efeitos adversos e precauções associadas com os inibidores da HMG-CoA redutase.

## B. Niacina (ácido nicotínico)

A *niacina* pode reduzir o LDL-C entre 10 e 20% e é o fármaco mais eficaz para aumentar HDL-C. Ela também diminui os triglicerídeos em 20 a 35% na dose típica de 1,5-3 g/dia. A *niacina* pode ser usada em combinação com as estatinas, estando disponível uma associação de doses fixas de *lovastatina* e *niacina* de longa duração de ação.

1. **Mecanismo de ação:** Com doses na faixa de gramas, a *niacina* inibe fortemente a lipólise no tecido adiposo, reduzindo assim a produção de ácidos graxos livres (Fig. 23.8). O fígado normalmente usa os ácidos graxos livres circulantes como principais precursores na síntese de triglicerídeos. Níveis reduzidos de triglicerídeos no fígado diminuem a produção de VLDL-C hepático, o que, por sua vez, diminui a concentração de LDL-C no plasma.

2. **Usos terapêuticos:** Como a *niacina* reduz os níveis de colesterol e triglicerídeos no plasma, ela é útil no tratamento de hiperlipidemias familiares. Ela também é usada no tratamento de outras hipercolesterolemias graves, frequentemente associada a outros anti-hiperlipêmicos.

3. **Farmacocinética:** A *niacina* é administrada por via oral. No organismo, ela é convertida em nicotinamida, que é incorporada ao cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo ($NAD^+$). A *niacina*, seu derivado nicotinamida e outros metabólitos são excretados na urina. (Nota: a nicotinamida isolada não reduz os níveis lipídicos plasmáticos.)

4. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns da *niacina* são intenso rubor cutâneo (acompanhado por uma desconfortável

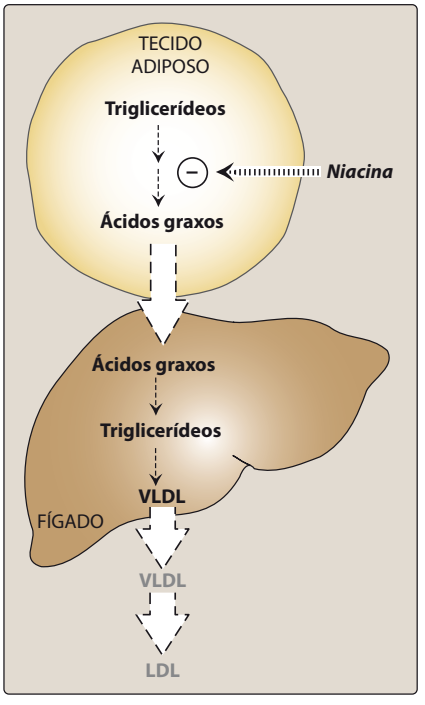



**Figura 23.8**
A *niacina* inibe a lipólise no tecido adiposo, resultando na redução da síntese hepática de VLDL-C e da produção de LDL-C no plasma.
VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

booksmedicos.org

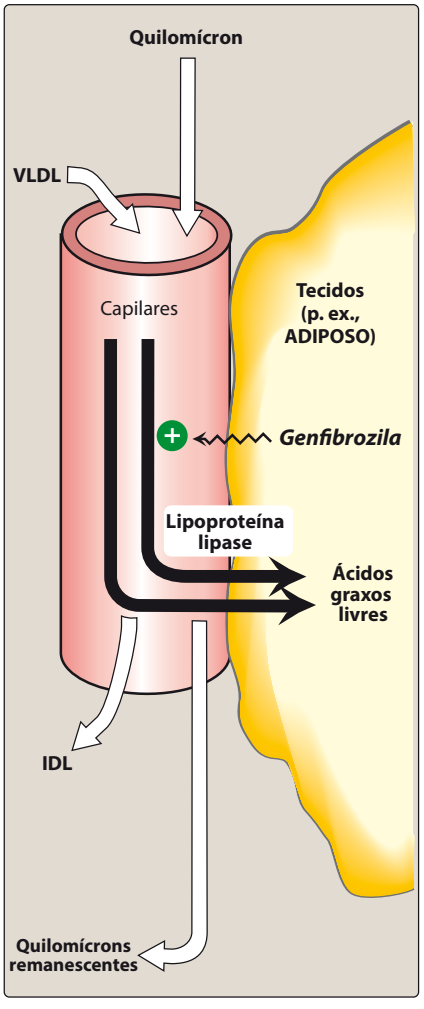



**Figura 23.9**

Ativação da lipoproteína lipase pela *genfibrozila*.

VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; IDL, lipoproteína de densidade intermediária.

sensação de calor) e prurido. A administração de ácido acetilsalicílico previamente à *niacina* reduz o rubor, que é mediado por prostaglandinas. Alguns pacientes também sentem náuseas e dor abdominal. A lenta titulação da dosagem ou o uso de uma formulação de liberação prolongada de *niacina* reduz os incômodos efeitos adversos iniciais. A *niacina* inibe a secreção tubular de ácido úrico, predispondo, assim, à hiperuricemia e à gota. Também foram relatadas hepatotoxicidade e intolerância à glicose. Ela deve ser evitada na doença hepática.

## C. Fibratos

O *fenofibrato* e a *genfibrozila* são derivados do ácido fíbrico que reduzem os triglicerídeos séricos e aumentam os níveis de HDL-C.

1. **Mecanismo de ação:** Os receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo (RAPPs) são membros da família de receptores nucleares que regulam o metabolismo lipídico. Os RAPPs funcionam como fatores de transcrição ativados pelo ligante. Eles são ativados ao ligarem os seus ligandos naturais (ácidos graxos ou eicosanoides) ou a anti-hiperlipêmicos. Então eles ligam a elementos de resposta proliferador de peroxissoma, o que finalmente leva à diminuição da concentração de triglicerídeos por meio do aumento da expressão da lipoproteína lipase (Fig. 23.9) e diminuindo a concentração de apo CII. O *fenofibrato* é mais eficaz do que a *genfibrozila* na redução dos níveis de triglicerídeos. Os fibratos também aumentam o nível de HDL-C pelo aumento da expressão de apo AI e apo AII.

2. **Usos terapêuticos:** Os fibratos são usados no tratamento das hipertrigliceridemias. Eles são particularmente úteis no tratamento da hiperlipidemia iipo III (disbetalipoproteinemia), na qual se acumulam as partículas lipoproteicas de densidade intermediária.

3. **Farmacocinética:** *Genfibrozila* e *fenofibrato* são completamente absorvidos por administração oral e se distribuem amplamente, ligados à albumina. O *fenofibrato* é um pró-fármaco que é convertido na molécula ativa, o ácido fenofíbrico. Os dois fármacos sofrem extensa biotransformação, sendo excretados pela urina como conjugados glicuronídeos.

4. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios gastrintestinais (GI) leves. Eles diminuem à medida que o tratamento avança. Como esses fármacos aumentam a excreção biliar de colesterol, há uma predisposição de formar cálculos biliares. Pode ocorrer miosite (inflamação de um músculo voluntário); assim, deve-se avaliar a presença de fraqueza e sensibilidade muscular. Pacientes com insuficiência renal podem estar em risco. Foram relatadas miopatia e rabdomiólise em pacientes que recebiam, ao mesmo tempo, *genfibrozila* e estatinas. O uso de *genfibrozila* é contraindicado com *sinvastatina*. Ambos os fibratos podem aumentar os efeitos da *varfarina*. Por isso, a INR deve ser monitorada mais frequentemente quando o paciente estiver tomando ambos os fármacos. Os fibratos não devem ser usados em pacientes com disfunção renal ou hepática grave ou em pacientes com doença preexistente na vesícula biliar.

booksmedicos.org

## D. Sequestradores de ácidos biliares

Os sequestradores de ácidos biliares (resinas fixadoras de ácidos biliares) têm efeito redutor do LDL-C significativo, embora seus benefícios sejam menores do que os obtidos com as estatinas.

1. **Mecanismo de ação:** *Colestiramina*, *colestipol* e *colesevelam* são resinas que realizam trocas de ânions e se ligam aos ácidos e sais biliares com carga negativa no intestino delgado (Fig. 23.10). O complexo ácido biliar/resina é excretado nas fezes, diminuindo, assim, a concentração de ácido biliar. Isso estimula os hepatócitos a aumentar a conversão de colesterol em ácidos biliares, componentes essenciais da bile. Consequentemente, diminui a concentração de colesterol intracelular, o que ativa maior captação hepática de colesterol contendo partículas LDL-C, levando a uma redução do LDL-C plasmático. (Nota: esse aumento na captação é mediado por maior ativação/sensibilização dos receptores de LDL-C da superfície celular.)

2. **Usos terapêuticos:** As resinas que ligam ácidos graxos são úteis (frequentemente combinados a dieta ou *niacina*) no tratamento das hiperlipidemias tipo IIA e tipo IIB. (Nota: naqueles raros indivíduos que são homozigotos para o tipo IIA e nos quais os receptores funcionais de LDL-C são totalmente ausentes, esses fármacos têm pouco efeito nos níveis plasmáticos de LDL-C.) A *colestiramina* também pode aliviar o prurido causado pelo acúmulo de ácidos biliares em pacientes com obstrução biliar. O *colesevelam* também é indicado para o diabetes tipo 2 devido a seu efeito de diminuição de glicose.

3. **Farmacocinética:** Os sequestradores de ácidos biliares são insolúveis em água e têm grande massa molecular. Após administração oral, não são absorvidos nem alterados metabolicamente no intestino. Em vez disso, são totalmente excretados nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios GI, como constipação, náuseas e flatulência. O *colesevelam* apresenta efeitos GI menores do que os outros sequestradores dos ácidos biliares. Esses fármacos podem comprometer a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e interferem na absorção de vários fármacos (p. ex., *digoxina*, *varfarina* e hormônios tireóideos). Assim, outros fármacos devem ser administrados pelo menos entre 1 e 2 horas antes ou de 4 a 6 horas depois das resinas fixadoras de ácidos biliares. As resinas podem aumentar os níveis de triglicerídeos e são contraindicadas em pacientes com hipertrigliceridemia significativa (≥ 400 mg/dL).

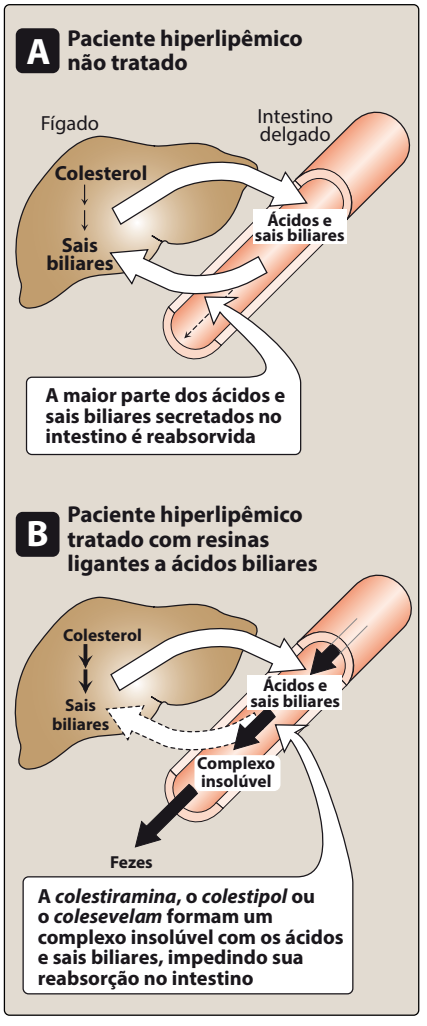



**Figura 23.10**
Mecanismo de ação das resinas ligadoras de ácidos biliares.

## E. Inibidores da absorção de colesterol

A *ezetimiba* inibe seletivamente a absorção de colesterol da dieta e da bile no intestino delgado, diminuindo a oferta de colesterol intestinal para o fígado. Isso reduz as reservas de colesterol hepático e aumenta a remoção de colesterol do sangue. A *ezetimiba* diminui o LDL-C em cerca de 17%. Devido a esse efeito modesto, a *ezetimiba* frequentemente é usada como adjunto no tratamento com estatinas ou em pacientes intolerantes a estatinas. A *ezetimiba* é biotransformada principalmente no intestino delgado e no fígado por meio da conjugação de glicuronídeos

booksmedicos.org

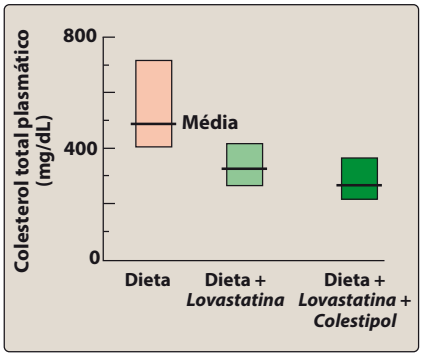



**Figura 23.11**

Resposta do colesterol total plasmático à dieta (com baixo colesterol e baixa gordura saturada) e a anti-hiperlipêmicos em pacientes portadores de hipercolesterolemia heterozigota familiar.

com subsequente eliminação biliar e renal. Pacientes com insuficiência hepática moderada a grave não devem ser tratados com *ezetimiba*,cujos efeitos adversos são raros.

## F. Ácidos graxos ômega-3

Ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) ômega-3 são ácidos graxos essenciais usados predominantemente para reduzir triglicerídeos. Os ácidos graxos essenciais inibem a síntese de VLDL-C e triglicerídeos no fígado. Os AGPIs ômega-3 – ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosa-hexaenoico (DHA) – são encontrados em fontes marinhas tais como atum, alabote e salmão. Cerca de 4 g de AGPIs ômega-3 marinhos por dia diminuem a concentração de triglicerídeos séricos em 25 a 30% com pequenos aumentos no LDL-C e no HDL-C. Cápsulas de óleo de peixe de venda livre ou sujeitas à prescrição (EPA/DHA) podem ser usadas para suplementação, pois é difícil consumir AGPI ômega-3 suficiente somente com a dieta. *Icosapente etila* é um fármaco de receituário que contém apenas EPA e não aumenta significativamente o LDL-C, diferentemente dos suplementos de óleo de peixe. Os AGPIs ômega-3 podem ser considerados auxiliares de outros tratamentos para reduzir os lipídeos em indivíduos que têm triglicerídeos significativamente elevados (≥ 500 mg/dL). Embora eficaz para diminuir os triglicerídeos, a suplementação com AGPIs ômega-3 não reduziu a morbidade e a mortalidade cardiovascular. Os efeitos adversos mais comuns do AGPI ômega-3 inclui efeitos GI (dor abdominal, náusea, diarreia) e o gosto de peixe. Pode aumentar o risco de sangramentos naqueles que estão tomando simultaneamente anticoagulantes ou antiplaquetários.

## G. Tratamento farmacológico combinado

Frequentemente, é necessário usar dois anti-hiperlipêmicos para alcançar os níveis lipídicos plasmáticos almejados. A combinação de um inibidor da HMG-CoA redutase com um ligante dos ácidos biliares se revelou muito útil na redução dos níveis de LDL-C (Fig. 23.11). Atualmente,

| TIPO DE FÁRMACO | EFEITO SOBRE LDL | EFEITO SOBRE HDL | EFEITO SOBRE TRIGLICERÍDEOS |
|---|---|---|---|
| **Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas)** | ↓↓↓↓ | ↑↑ | ↓↓ |
| **Fibratos** | ↓ | ↑↑↑ | ↓↓↓↓ |
| **Niacina** | ↓↓ | ↑↑↑↑ | ↓↓↓ |
| **Sequestradores de ácidos biliares** | ↓↓↓ | ↑ | ↑ |
| **Inibidor da absorção de colesterol** | ↓ | ↑ | ↓ |

**Figura 23.12**

Características das famílias de anti-hiperlipêmicos.
HDL, lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

booksmedicos.org

*sinvastatina* e *ezetimiba*, bem como *sinvastatina* e *niacina*, são associadas em um comprimido para tratar o LDL-C elevado. Contudo, são necessárias mais informações clínicas para determinar se a associação proporciona benefícios de longo prazo melhores do que o uso de uma dosagem elevada de estatina. Enquanto essa incerteza se mantém, vários especialistas recomendam maximizar a dosagem de estatina e adicionar *niacina* ou fibratos apenas em pacientes com elevação persistente de triglicerídeos (> 500 mg/dL) ou naqueles com níveis de HDL-C baixos (< 40 mg/dL). A associação de fármacos não é isenta de riscos. A toxicidade hepática e muscular ocorre com maior frequência com a associação de fármacos que diminuem os lipídeos. A Figura 23.12 resume algumas ações dos anti-hiperlipêmicos.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

23.1 Qual dos seguintes é o efeito adverso mais comum no tratamento com anti-hiperlipêmicos?

A. Elevação da pressão arterial.
B. Distúrbios gastrintestinais.
C. Problemas neurológicos.
D. Palpitações cardíacas.
E. Cefaleia de tipo enxaqueca.

Resposta correta = B. Os distúrbios GI ocorrem frequentemente como efeito adverso do tratamento com anti-hiperlipêmicos. As outras escolhas não são consideradas efeitos comuns.

23.2 Qual das seguintes hiperlipidemias se caracteriza por elevados níveis plasmáticos de quilomícrons e não possui tratamento farmacológico disponível para reduzir os níveis de lipoproteínas plasmáticas?

A. Tipo I.
B. Tipo II.
C. Tipo III.
D. Tipo IV.
E. Tipo V.

Resposta correta = A. A hiperlipidemia tipo I (hiperquilomicronemia) é tratada com dieta pobre em gorduras. Nenhum fármaco é eficaz contra essa doença.

23.3 Qual dos seguintes fármacos reduz a síntese de colesterol inibindo a enzima HMG-CoA redutase?

A. *Fenofibrato.*
B. *Niacina.*
C. *Colestiramina.*
D. *Lovastatina.*
E. *Genfibrozila.*

Resposta correta = D. A *lovastatina* diminui a síntese de colesterol inibindo a HMG-CoA redutase. *Fenofibrato* e *genfibrozila* aumentam a atividade da lipoproteína lipase, aumentando, assim, a retirada de VLDL-C do plasma. A *niacina* inibe a lipólise no tecido adiposo, eliminando, assim, os componentes necessários para a produção de triglicerídeos no fígado e, por isso, de VLDL-C. A *colestiramina* reduz a quantidade de ácidos biliares que voltam ao fígado pela circulação entero-hepática.

23.4 Qual dos seguintes fármacos causa redução da síntese hepática de triglicerídeos limitando a disponibilidade de ácidos graxos livres necessários como componentes nessa via?

A. *Niacina.*
B. *Fenofibrato.*
C. *Colestiramina.*
D. *Genfibrozila.*
E. *Lovastatina.*

Resposta correta = A. Com dose na faixa de gramas, a *niacina* inibe energicamente a lipólise no tecido adiposo, o principal produtor dos ácidos graxos livres circulantes. O fígado normalmente usa esses ácidos graxos circulantes como principal precursor na síntese de triglicerídeos. Assim, a *niacina* causa redução na síntese hepática de triglicerídeos necessários para a produção de VLDL-C. Os fármacos das outras opções não inibem a lipólise no tecido adiposo.

booksmedicos.org

23.5 Qual dos seguintes fármacos se liga aos ácidos biliares no intestino, evitando, assim, que os ácidos retornem ao fígado pela circulação entero-hepática?

A. *Niacina.*
B. *Fenofibrato.*
C. *Colestiramina.*
D. *Fluvastatina.*
E. *Lovastatina.*

Resposta correta = C. A *colestiramina* é uma resina trocadora de ânions que fixa os ácidos e sais biliares com carga negativa no intestino delgado. O complexo resina-ácido biliar é excretado com as fezes, evitando, assim, que os ácidos biliares retornem ao fígado pela circulação entero-hepática. Os fármacos das outras opções não fixam ácidos biliares no intestino.

23.6 Um paciente de 65 anos se apresenta ao seu médico para tratar a hiperlipidemia. Seu mais recente exame bioquímico revelou 165 mg/dL. O médico deseja iniciar um tratamento para diminuir os níveis de LDL-C. Qual dos seguintes fármacos é a melhor opção para esse fim?

A. *Fenofibrato.*
B. *Colesevelam.*
C. *Niacina.*
D. *Sinvastatina.*
E. *Ezetimiba.*

Resposta correta = D. *Sinvastatina*, um inibidor da HMG-CoA redutase (estatina), é a opção mais eficaz para diminuir o LDL-C, alcançando reduções ente 30 e 41% dos níveis basais. *Fenofibrato* e *niacina* são mais eficazes em diminuir os níveis de triglicerídeos ou aumentar os níveis de HDL-C (*niacina*). O *colesevelam* pode reduzir os níveis de LDL-C, mas não é tão eficaz quando as estatinas. *Ezetimiba* reduz os níveis de LDL-C modestamente, comparado com a redução de LDL-C obtida com as estatinas.

23.7 A medicação atual de uma paciente de 62 anos com hiperlipidemia e hipotireoidismo inclui *colestiramina* e *levotiroxina* (hormônio tireóideo). Que advertência se deve dar a ela para evitar a interação entre *colestiramina* e *levotiroxina*?

A. Interromper o uso de *levotiroxina*, pois esta pode interagir com *colestiramina*.
B. Tomar a *tiroxina* 1 hora antes da *colestiramina*, com estômago vazio.
C. Trocar *colestiramina* por *colesevelam*, pois isso elimina a interação.
D. Mudar de *colestiramina* para *colestipol*, pois isso elimina a interação.
E. Tomar a *levotiroxina* e a *colestiramina* ao mesmo tempo, para minimizar as interações.

Resposta correta = B. *Colestiramina* e as resinas de ácidos biliares podem fixar vários fármacos, diminuindo a absorção. A *colestiramina* pode diminuir a absorção de medicamentos como a *levotiroxina*. Tomar a *levotiroxina* 1 hora antes ou de 4 a 6 horas depois da *colestiramina* auxilia a diminuir essa interação. As opções C e D são incorretas, pois todas as resinas de ácidos biliares causam essa interação. A opção A é incorreta, pois este paciente não deve interromper seu medicamento para tireoide. A opção E piora a interação de fármacos.

23.8 Um paciente de 42 anos que começou a usar comprimidos de *niacina* de liberação prolongada há 2 semanas contra níveis elevados de triglicerídeos e níveis baixos de HDL-C. Ele se queixa de rubor desconfortável e sensação de coceira, e essa queixa pode estar relacionada com a *niacina*. Qual das seguintes opções pode auxiliar este paciente a lidar com esses efeitos adversos da *niacina*?

A. Tomar ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da *niacina*.
B. Tomar ácido acetilsalicílico 30 minutos depois da *niacina*.
C. Aumentar a dosagem de *niacina* SR para 1.000 mg.
D. Continuar a dose corrente de *niacina*.
E. Trocar a *niacina* de liberação sustentada por uma de liberação imediata.

Resposta correta = A. O rubor associado com *niacina* é mediado por prostaglandina, por isso o uso de ácido acetilsalicílico (um inibidor da prostaglandina) pode ajudar a minimizar esse efeito adverso. Ele deve ser administrado 30 minutos antes da dose de *niacina*, por isso a opção B está incorreta. Aumentando a dose de *niacina*, provavelmente aumentam essas queixas, por isso a opção C está incorreta. A continuidade da dose em uso não vai aliviar os sintomas que incomodam ao paciente. A formulação de *niacina* de liberação sustentada tem menor incidência de rubor comparado com a de liberação imediata, por isso a opção E está incorreta.

booksmedicos.org

23.9 Um paciente de 72 anos que é tratado contra hiperlipidemia com dosagem alta de *atorvastatina* nos últimos 6 meses. Ele também tem anamnese de insuficiência renal. O perfil lipídico mais recente revela 131 mg/dL de LDL-C, 510 mg/dL de triglicerídeos e 32 mg/dL de HDL-C. Seu médico deseja acrescentar mais um fármaco contra a hiperlipidemia. Qual das seguintes alternativas é a melhor?

A. *Fenofibrato.*
B. *Niacina.*
C. *Colesevelam.*
D. *Genfibrozila.*
E. *Ezetimiba.*

Resposta correta = B. Este paciente tem triglicerídeos significativamente elevados e baixo HDL-C. A *niacina* pode reduzir os triglicerídeos em 35 a 50% e também aumentar o HDL-C. Os fibratos (*fenofibrato* e *genfibrozila*) não devem ser usados devido ao histórico de insuficiência renal do paciente. O uso de *colesevelam* é contraindicado porque os triglicerídeos estão acima de 400 mg/dL. *Ezetimiba* pode reduzir ainda mais o LDL-C, mas tem efeito modesto sobre os triglicerídeos em comparação com *niacina*.

23.10 Qual das seguintes populações de pacientes é mais provável de experimentar mialgia (dor muscular) ou miopatia com o uso de inibidores da HMG-CoA redutase?

A. Pacientes com diabetes melito.
B. Pacientes com insuficiência renal.
C. Pacientes com gota.
D. Pacientes com hipertrigliceridemia.
E. Pacientes que usam *varfarina*.

Resposta correta = B. Pacientes com histórico de insuficiência renal têm maior incidência de desenvolver mialgias, miopatia e rabdomiólise com o uso de inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), especialmente com aquelas que são eliminadas por via renal, que podem provocar acúmulo. Não foi relatado que outras populações tenham maior incidência desse efeito adverso com inibidores da HMG-CoA redutase.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

UNIDADE V

Fármacos que afetam o sistema endócrino

# 24

# Hipófise e tireoide

Karen Whalen

## I. RESUMO

O sistema neuroendócrino, que é controlado pela hipófise e pelo hipotálamo, coordena as funções corporais transmitindo mensagens entre células individuais e tecidos. Isso contrasta com o sistema nervoso, que se comunica localmente por meio de impulsos elétricos e neurotransmissores transmitidos de neurônio a neurônio ou a órgãos-alvo específicos, como os músculos e as glândulas. Os impulsos nervosos geralmente atuam em milissegundos. O sistema endócrino libera hormônios na corrente sanguínea, que transporta os mensageiros químicos para as células-alvo por todo o organismo. Os hormônios têm um tempo de resposta muito maior do que os impulsos nervosos, exigindo de segundos a dias, ou mais, para produzir uma resposta que pode durar semanas ou meses. Os dois sistemas regulatórios são intimamente relacionados. Por exemplo, em várias situações, a liberação dos hormônios é estimulada ou inibida pelo sistema nervoso, e alguns hormônios podem estimular ou inibir impulsos nervosos. Os Capítulos 25 a 27 focalizam fármacos que afetam a síntese e/ou a secreção de hormônios específicos e suas ações. Neste capítulo, é apresentado resumidamente o papel central dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários na regulação das funções corporais. Além disso, são discutidos os fármacos que afetam a síntese e/ou a secreção dos hormônios da tireoide (Fig. 24.1).

## II. HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS E DA HIPÓFISE ANTERIOR

Os hormônios secretados pelo hipotálamo e pela hipófise são todos peptídeos ou proteínas de baixa massa molecular que atuam ligando-se a locais específicos nos seus tecidos-alvo. Os hormônios da hipófise anterior são regulados por neuropeptídeos denominados fatores ou hormônios liberadores ou inibidores. Eles são produzidos no hipotálamo e alcançam a hipófise pelo sistema portal hipofisário (Fig. 24.2). A interação dos hormônios liberadores com seus receptores resulta na ativação dos genes que promovem a síntese das proteínas precursoras. Então, esses precursores proteicos sofrem modificações pós-translacionais para produzir hormônios que são lançados na circulação. Cada hormônio regulador hipotalâmico controla a

| HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS E DA HIPÓFISE ANTERIOR |
|---|
| *α-Coriogonatropina* |
| *α-Folitropina* |
| *β-Folitropina* |
| *Corticotropina* |
| *Cosintropina* |
| *Gonadotropina coriônica humana* |
| *Goserrelina* |
| *Histrelina* |
| *Lanreotida* |
| *Leuprolida* |
| *Menotropinas* |
| *Nafarrelina* |
| *Octreotida* |
| *Pegvisomanto* |
| *Somatropina* |
| *Urofolitropina* |
| **HORMÔNIOS DA HIPÓFISE POSTERIOR** |
| *Desmopressina* |
| *Ocitocina* |
| *Vasopressina* (ADH) |
| **FÁRMACOS QUE AFETAM A TIREOIDE** |
| *Iodo e iodeto de potássio* |
| *Levotiroxina* |
| *Liotironina* |
| *Liotrix* |
| *Metimazol* |
| *Propiltiouracil (PTU)* |

**Figura 24.1**

Alguns dos hormônios e fármacos que afetam o hipotálamo, a hipófise e a tireoide.

booksmedicos.org

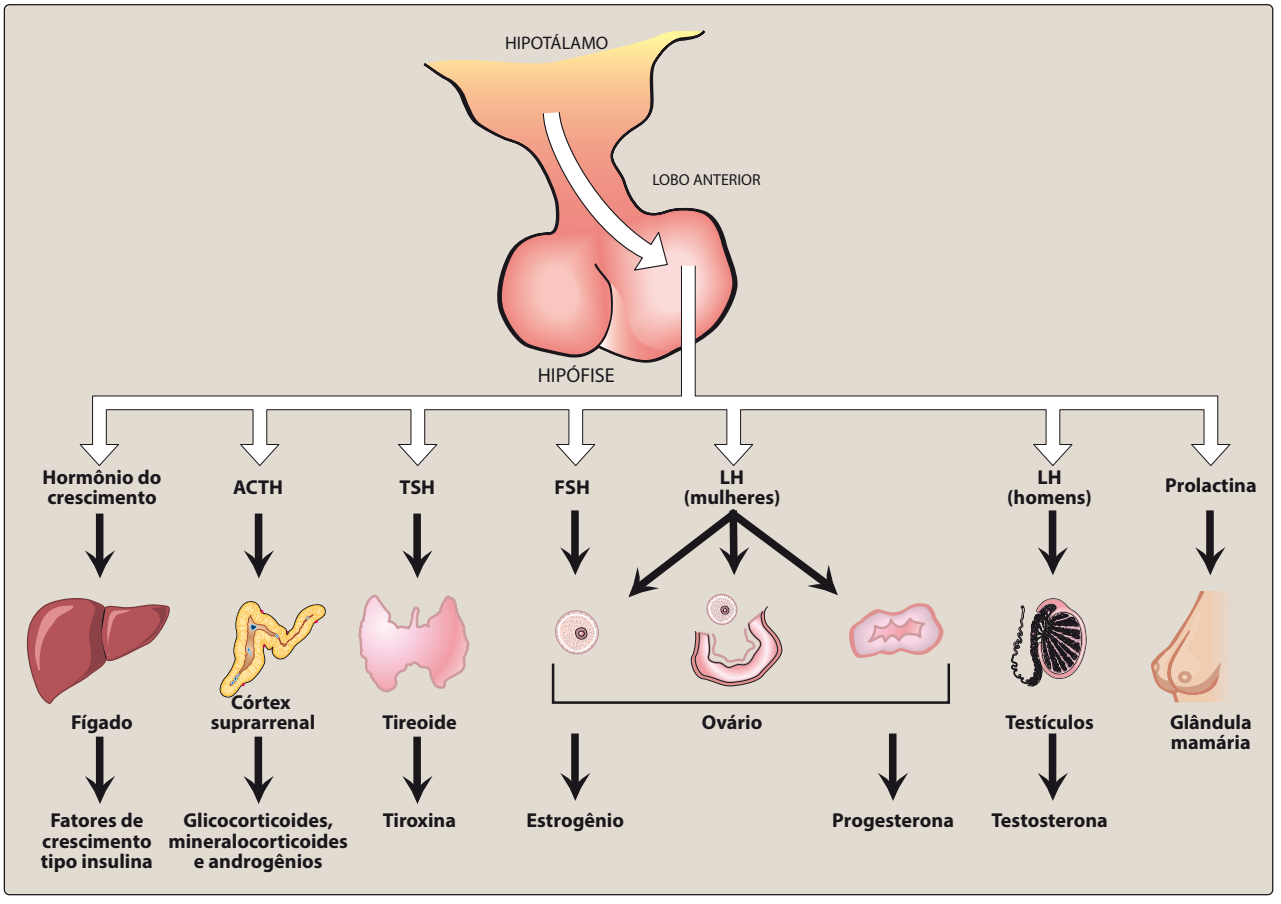



**Figura 24.2**

Hormônios da hipófise anterior.
ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; TSH, hormônio estimulante da tireoide; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

liberação de um hormônio específico da hipófise anterior. Embora inúmeras preparações de hormônios hipofisários sejam usadas terapeuticamente contra deficiências hormonais específicas, a maioria desses fármacos tem aplicações terapêuticas limitadas. Os hormônios da hipófise anterior e posterior são administrados por via intramuscular (IM), subcutânea (SC) ou intranasal, pois sua natureza peptídica torna-os suscetíveis à destruição pelas enzimas proteolíticas do trato gastrintestinal (TGI).

## A. Hormônio adrenocorticotrópico (corticotropina)

O hormônio liberador de corticotropina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) é responsável pela síntese e liberação do peptídeo pró-opiomelanocortina pela hipófise (Fig. 24.3). O hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*), ou corticotropina, é um produto do processamento pós-translacional desse polipeptídeo precursor. (Nota: o CRH é usado no diagnóstico para diferenciar entre síndrome de Cushing e células ectópicas produtoras de ACTH.) Normalmente, o ACTH é liberado da hipófise em pulsos com um predomínio de ritmo diurno, com a maior concentração acontecendo no começo da manhã e a menor ao anoitecer. O estresse estimula sua secreção, e o cortisol suprime a liberação, atuando via retroalimentação negativa.

booksmedicos.org

1. **Mecanismo de ação:** O ACTH se liga a receptores na superfície do córtex suprarrenal, ativando, assim, processos acoplados à proteína G que finalmente estimulam a etapa limitante da síntese na via de síntese de adrenocorticosteroides (colesterol em pregnenolona) (Fig. 24.3). Essa via termina com a síntese e a liberação dos adrenocorticosteroides e dos androgênios suprarrenais.

2. **Usos terapêuticos:** A disponibilidade de adrenocorticosteroides sintéticos com propriedades específicas limitou o uso da *corticotropina*, principalmente como ferramenta diagnóstica para diferenciar entre insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison associada à atrofia suprarrenal) e insuficiência suprarrenal secundária (causada pela secreção inadequada de ACTH pela hipófise). Preparações de *corticotropina* terapêuticas são extraídas da hipófise anterior de animais domésticos ou de ACTH humano sintético O último, *cosintropina*, é preferido para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. O ACTH é usado também no tratamento do espasmo infantil (síndrome de West).

3. **Efeitos adversos:** O uso de ACTH para propósitos diagnósticos por tempo breve em geral é bem tolerado. Com uso prolongado, sua toxicidade é similar à dos glicocorticoides e incluem hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, distúrbios emocionais e aumento do risco de infecções.

## B. Hormônio do crescimento (somatotropina)

A somatotropina é um grande polipeptídeo que é liberado pela hipófise anterior em resposta ao hormônio liberador do hormônio do crescimento (GH, de *growth hormone*) produzido no hipotálamo (Fig. 24.4). A secreção do GH é inibida por outro hormônio hipofisário, a somatostatina (ver a seguir). O GH é liberado de modo pulsátil, com os níveis mais elevados ocorrendo durante o sono. Com o avanço da idade, a secreção de GH diminui, sendo acompanhada de uma redução na massa muscular magra. A somatotropina influencia uma ampla variedade de processos bioquímicos (p. ex., promoção da proliferação celular e crescimento ósseo). O GH humano sintético (*somatropina*) é produzido usando tecnologia de DNA recombinante.

1. **Mecanismo de ação:** Embora vários efeitos fisiológicos do GH sejam exercidos diretamente nos seus alvos, outros são mediados pelas somatomedinas – fatores de crescimento tipo insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2, de *insulin-like growth factor*). (Nota: na acromegalia, síndrome do excesso de GH devido a tumores secretores de hormônio, os níveis de IGF-1 são consistentemente elevados, refletindo GH elevado.)

2. **Usos terapêuticos:** A *somatotropina* é usada no tratamento da deficiência de GH ou no retardo do crescimento em crianças. A *somatotropina* é indicada também para a falta de crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, para combater a síndrome de caquexia da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e para reposição de GH em adultos com deficiência confirmada desse hormônio. (Nota: o GH administrado em adultos aumenta a massa corporal magra, a densidade óssea e a espessura da pele, ao passo que diminui o tecido adiposo. Muitos consideram o GH como um hormônio "antienvelhecimento". Isso levou ao uso extrabula do GH

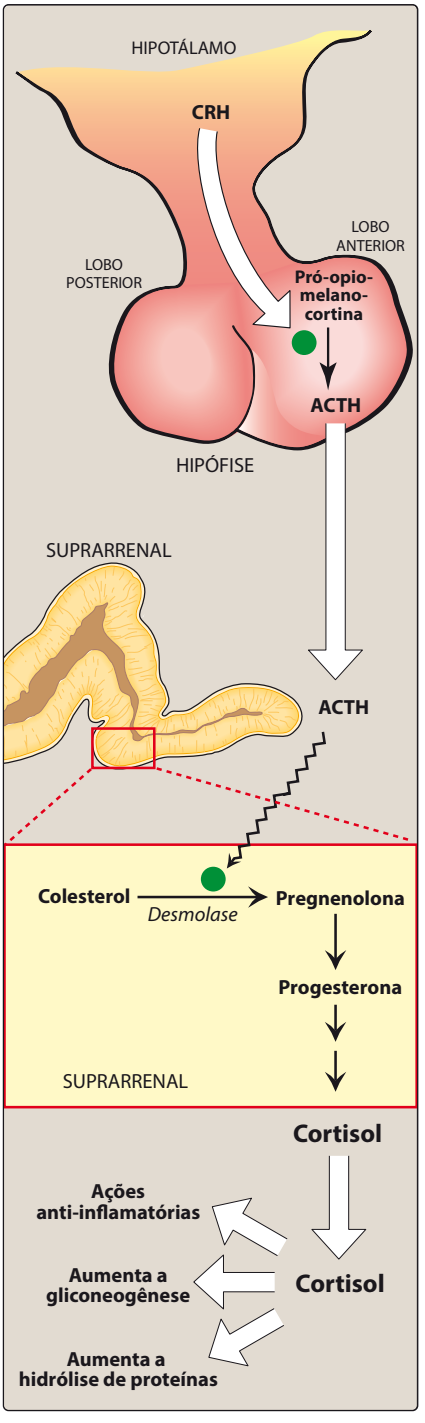



**Figura 24.3**

Secreção e ações do ACTH.
CRH, hormônio liberador de corticotropina.

booksmedicos.org

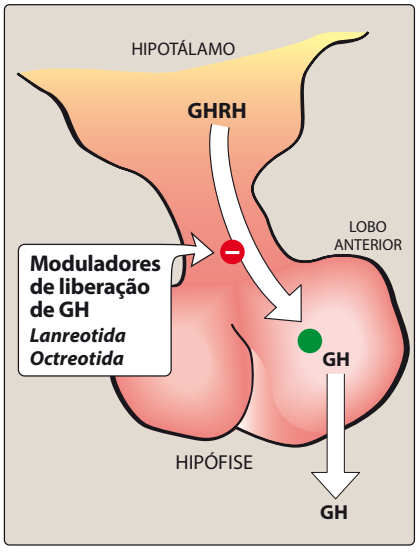



**Figura 24.4**

Secreção do hormônio do crescimento. GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; GH, hormônio do crescimento.

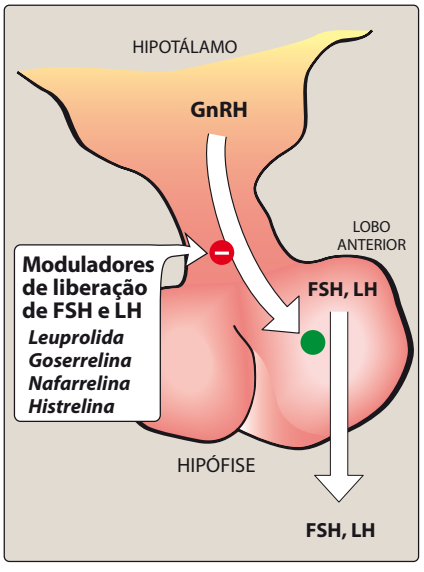



**Figura 24.5**

Secreção de FSH e LH. GnRH, hormônio liberador de gonadotropina.

por indivíduos idosos e por atletas que procuram aumentar seu desempenho.) A *somatropina* é administrada por injeções SC ou IM. Embora a meia-vida do GH seja curta (cerca de 25 minutos), ele induz a liberação de IGF-1 do fígado, que é responsável pelas ações semelhantes a GH subsequentes.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos da *somatropina* incluem dor no local da injeção, edema, artralgias, mialgias, sintomas semelhantes aos de gripe e aumento do risco de diabetes. A *somatropina* não deve ser usada em pacientes pediátricos com epífises fechadas, pacientes com retinopatia diabética ou pacientes obesos com síndrome de Prader-Willi.

## C. Somatostatina (hormônio inibidor do hormônio do crescimento)

Na hipófise, a somatostatina se liga a receptores que suprimem a liberação de GH e hormônio estimulante da tireoide. Originalmente isolada do hipotálamo, a *somatostatina* é um polipeptídeo pequeno que também é encontrado em neurônios pelo organismo, bem como no intestino e no pâncreas. A *somatostatina* não só inibe a liberação de GH, como também a de insulina, glucagon e gastrina. *Octreotida* e *lanreotida* são análogos sintéticos da somatostatina. Suas meias-vidas são mais longas do que o composto natural, e estão disponíveis formulações de depósito, permitindo administração única a cada 4 semanas. Eles são usados no tratamento da acromegalia e em diarreia e rubor associado com tumores carcinoides. Uma infusão IV de *octreotida* é usada também para o tratamento de varizes esofágicas hemorrágicas. Os efeitos adversos ao *octreotida* incluem diarreia, dor abdominal, flatulência, náuseas e esteatorreia. O esvaziamento da vesícula biliar é retardado, podendo ocorrer cálculos biliares assintomáticos de colesterol no tratamento de longa duração. (Nota: a acromegalia refratária a outros tratamentos pode ser tratada com *pegvisomanto*, um antagonista do receptor de GH).

## D. Hormônio liberador de gonadotropinas

A secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*) pelo hipotálamo é essencial para a liberação das gonadotropinas de hormônio folículo-estimulante (FSH, de *follicle-stimulating hormone*) e hormônio luteinizante (LH, de *luteinizing hormone*) da hipófise anterior. Contudo, a administração contínua de GnRH inibe a liberação de gonadotropina por meio da dessensibilização dos receptores de GnRH na hipófise. A administração contínua de análogos sintéticos de GnRH, como *leuprolida*, *goserrelina*, *nafarrelina* e *histrelina*, é eficaz em suprimir a produção de gonadotropinas (Fig. 24.5). (Nota: vários desses fármacos estão disponíveis como formulações implantáveis que proporcionam oferta continuada e conveniente.) A supressão de gonadotropinas, por sua vez, leva à diminuição da produção de hormônios esteroides gonadais (androgênios e estrogênios). Assim, esses fármacos são eficazes no tratamento de câncer de próstata, endometriose e puberdade precoce. Em mulheres, os análogos de GnRH podem causar fogachos e sudoração, bem como diminuição da libido, depressão e cistos ovarianos. Eles são contraindicados na gestação e na amamentação. No homem, inicialmente eles causam aumento na testosterona, o que pode

booksmedicos.org

ocasionar dor óssea. Fogachos, edema, ginecomastia e diminuição do libido também podem ocorrer.

### E. Gonadotropinas

As gonadotropinas (FSH e LH) são glicoproteínas produzidas pela hipófise anterior. A regulação dos hormônios esteroides gonadais depende delas. Elas encontram uso no tratamento de infertilidade. As *menotropinas* (também conhecidas por *gonadotropinas humanas da menopausa* ou *hMG*) são obtidas da urina de mulheres após a menopausa e contêm FSH e LH. A *urofolitropina* é um FSH obtido da mulher após a menopausa e é isenta de LH. A $\alpha$-*folitropina* e a $\beta$-*folitropina* são FSH humano produzido usando tecnologia de DNA recombinante. A *gonadotropina coriônica humana* (*hCG*, de *human chorionic gonadotropin*) é um hormônio placentário excretado na urina da mulher gestante. Os efeitos da *hCG* e da $\alpha$-*coriogonadotropina* (produzida por técnica de DNA recombinante) são essencialmente idênticos aos do LH. Todos esses hormônios são injetados por via IM ou SC. A injeção de *hMG* ou FSH por um período de 5 a 12 dias causa crescimento e maturação do folículo ovariano e, com a injeção subsequente de *hCG*, ocorre ovulação. Os efeitos adversos incluem crescimento ovariano e possível síndrome de hiperestimulação ovariana, que pode ser ameaçadora à sobrevivência. Nascimentos múltiplos não são incomuns.

### F. Prolactina

A prolactina é um hormônio peptídico secretado também pela hipófise anterior. Sua função primária é estimular e manter a lactação. Além disso, ela diminui o impulso sexual e a função reprodutiva. Sua secreção é inibida pela dopamina via receptores $D_2$. (Nota: fármacos que atuam como antagonistas da dopamina [p. ex., *metoclopramida* e antipsicóticos como a *risperidona*] podem aumentar a secreção de prolactina.) Hiperprolactinemia, que está associada à galactorreia e ao hipogonadismo, é tratada com agonistas de receptor $D_2$, como a *bromocriptina* e a *cabergolina*. Os dois fármacos também têm uso no tratamento de microadenomas hipofisários. A *bromocriptina* é indicada também para o tratamento do diabetes tipo 2. Entre os efeitos adversos estão náuseas, cefaleia e, algumas vezes, transtornos psiquiátricos.

## III. HORMÔNIOS DA HIPÓFISE POSTERIOR

Em contraste com os hormônios do lobo anterior da hipófise, os do lobo posterior, *vasopressina* e *ocitocina*, não são regulados por hormônios liberadores. Ao contrário, eles são sintetizados no hipotálamo, transportados para a hipófise posterior e liberados em resposta a sinais fisiológicos específicos, como osmolaridade plasmática elevada ou parto. Ambos os hormônios são administrados IV e têm meias-vidas curtas. As suas ações estão resumidas na Figura 24.6.

### A. Ocitocina

A *ocitocina* é usada em obstetrícia para estimular as contrações do útero e induzir o parto. Ela causa ejeção do leite, contraindo as células mioepiteliais ao redor do alvéolo mamário. Embora toxicidades sejam incomuns quando o fármaco é usado de forma adequada, foram registrados casos de hipertensão, ruptura uterina, retenção de água e morte fetal. Os efeitos antidiurético e pressórico da *ocitocina* são muito menores do que os da *vasopressina*.

booksmedicos.org

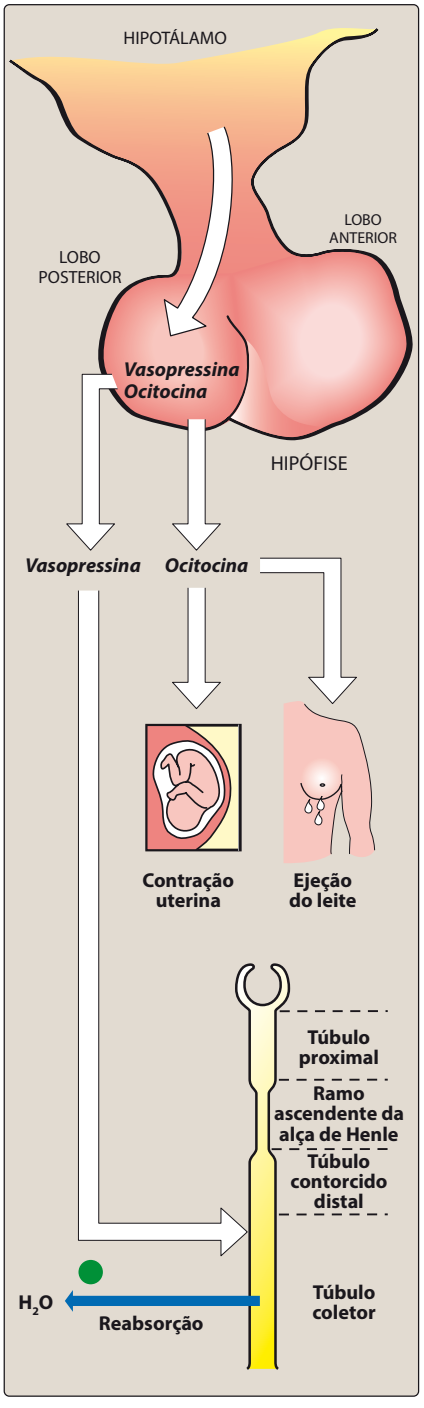



**Figura 24.6**
Ações da *ocitocina* e da *vasopressina*.

## B. Vasopressina

A *vasopressina* (hormônio antidiurético, HAD) é relacionada estruturalmente com a ocitocina. A *vasopressina* tem efeito antidiurético e vasopressor (Fig. 24.6). Nos rins, ela se liga ao receptor $V_2$ aumentando a permeabilidade e a reabsorção de água nos túbulos coletores. Assim, o principal uso da *vasopressina* é tratar o diabetes insípido. Ela também tem uso na parada cardíaca e no controle do sangramento devido a varizes esofágicas. Outros efeitos da *vasopressina* são mediados pelo receptor $V_1$, encontrado no fígado, no músculo liso vascular (onde causa constrição) e em outros tecidos. As principais toxicidades da *vasopressina* são intoxicação aquosa e hiponatremia. Também pode ocorrer dor abdominal, tremor e vertigem. A *desmopressina*, um análogo da *vasopressina*, tem atividade mínima no receptor $V_1$, tornando-a praticamente livre de efeitos pressóricos. Este análogo tem ação mais longa do que a *vasopressina* e é preferido no tratamento do diabetes insípido e da enurese noturna. Para essas indicações, a *desmopressina* pode ser administrada por via nasal ou oral. (Nota: a forma nasal não deve ser usada contra a enurese devido aos relatos de convulsões em crianças que receberam essa formulação.) Pode ocorrer irritação local com a formulação nasal.

# IV. HORMÔNIOS TIRÓIDEOS

A glândula tireoide facilita o crescimento normal e a maturação, mantendo um nível de metabolismo nos tecidos que é o ideal para sua função normal. Os dois principais hormônios tireóideos são a tri-iodotironina ($T_3$, a forma mais ativa) e a tiroxina ($T_4$). Secreção inadequada de hormônio tireóideo (hipotiroidismo) resulta em bradicardia, baixa resistência ao frio e retardo mental e físico. Em crianças, isso pode causar retardo mental e nanismo. Em contraste, o excesso de secreção de hormônios tireóideos (hipertiroidismo) pode causar taquicardia e arritmias cardíacas, debilitação corporal, nervosismo, tremores e produção excessiva de calor.

## A. Síntese e secreção dos hormônios tireóideos

A glândula tireoide é composta de múltiplos folículos que consistem em uma simples camada de células epiteliais circundando um lúmen preenchido com tiroglobulina, que é a forma de armazenamento dos hormônios tireóideos. O resumo das etapas na síntese e secreção dos hormônios tireóideos é representado na Figura 24.7. A função tireóidea é controlada pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH, ou tirotropina), sintetizado pela hipófise anterior (Fig. 24.2). (Nota: a produção de TSH é regulada pelo hormônio liberador de tirotropina hipotalâmico [TRH, de *tirotropin-releasing hormone*].) A ação do TSH é mediada pelo monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e leva à estimulação da captação de iodeto ($I^-$) pela glândula tireoide. A oxidação a iodo ($I_2$) pela peroxidase é seguida da iodinação das tirosinas na tiroglobulina. (Nota: anticorpos contra a peroxidase tireóidea são diagnósticos da tiroidite de Hashimoto, uma causa comum de hipotiroidismo.) A condensação de dois resíduos di-iodotirosina dá origem a $T_4$, e a condensação do resíduo monoiodotirosina com o di-iodotirosina gera $T_3$. Os hormônios são liberados após clivagem proteolítica da tiroglobulina.

## B. Mecanismo de ação

A maioria do hormônio ($T_3$ e $T_4$) no plasma está ligada à globulina ligadora de $T_4$. Os hormônios precisam se dissociar da globulina fixadora de

booksmedicos.org

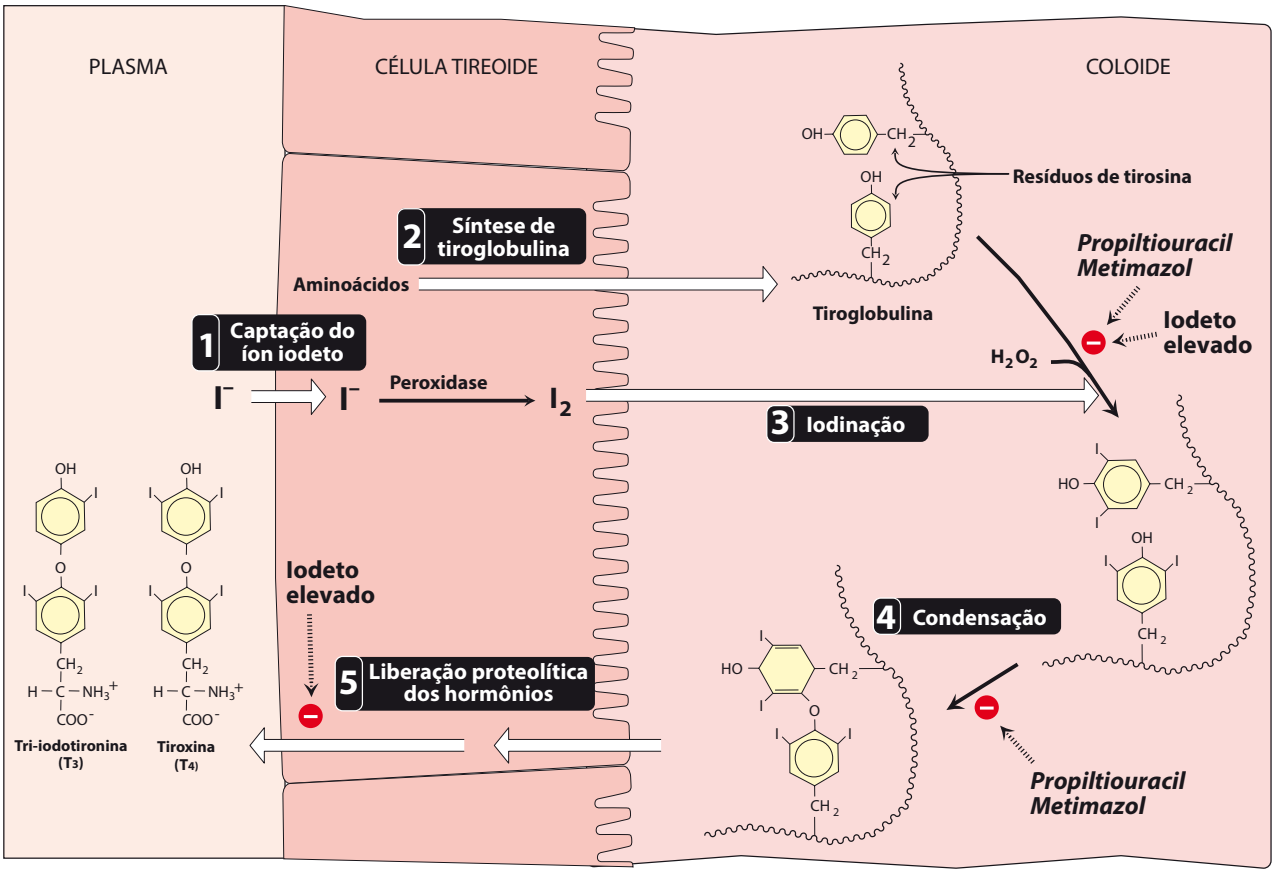



**Figura 24.7**
Biossíntese dos hormônios tireóideos.

$T_4$ antes de entrar nas células. Na célula, a $T_4$ é desiodinada enzimaticamente a $T_3$, que entra no núcleo e se liga a receptores específicos. A ativação desses receptores promove a formação de RNA e a subsequente síntese de proteínas, que são as responsáveis pelos efeitos da $T_4$.

## C. Farmacocinética

Tanto $T_3$ quanto $T_4$ são absorvidas após administração por via oral. Alimentos, preparações com cálcio e antiácidos contendo alumínio diminuem a absorção de $T_4$. A desiodinação é a principal via de metabolismo do $T_4$. O $T_3$ também sofre desiodinação sequencial. Os hormônios são metabolizados também por conjugação com glicuronídeos e sulfatos e excretados na bile.

## D. Tratamento do hipotiroidismo

O hipotiroidismo em geral resulta da destruição autoimune da glândula ou da peroxidase e é diagnosticado pelo elevada concentração de TSH. *Levotiroxina* ($T_4$) é preferida ante o $T_3$ (*liotironina*) ou produtos de combinação $T_3/T_4$ (*liotrix*) para o tratamento do hipotiroidismo. O $T_4$ é mais bem tolerado do que as preparações de $T_3$ e tem meia-vida mais longa. A *levotiroxina* é administrada uma vez ao dia, e o equilíbrio é alcançado entre 6 a 8 semanas. A toxicidade está diretamente relacionada com a

booksmedicos.org

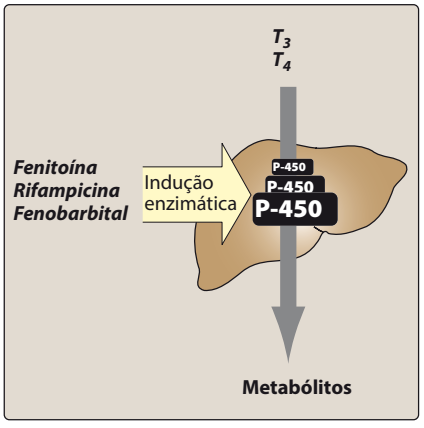



**Figura 24.8**

A indução enzimática pode aumentar a metabolização dos hormônios tireóideos.
$T_3$, tri-iodotironina; $T_4$, tiroxina.

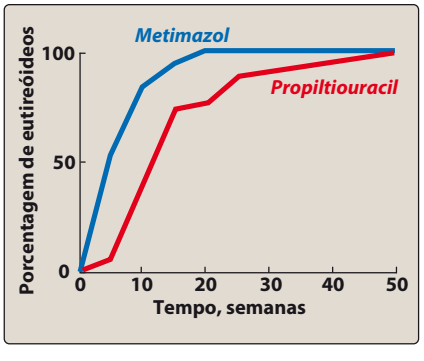



**Figura 24.9**

Tempo necessário para que pacientes com hipertiroidismo devido à doença de Graves se tornem eutireóideos com concentrações de $T_4$ e $T_3$ normais.

concentração de $T_4$ e se manifesta por nervosismo, palpitações e taquicardia, intolerância ao calor e perda inexplicada de massa corporal. Fármacos que induzem enzimas do CYP450, como *fenitoína*, *rifampicina* e *fenobarbital*, aceleram o metabolismo dos hormônios tireóideos e podem diminuir sua eficácia (Fig. 24.8).

## E. Tratamento do hipertiroidismo (tirotoxicose)

A doença de Graves, uma doença autoimune que afeta a tireoide, é a causa mais comum de hipertiroidismo. Nessas situações, os níveis de TSH estão reduzidos devido à retroalimentação negativa. (Nota: ocorre retroalimentação negativa do TRH quando há níveis elevados de hormônio tireóideo circulante, o que, por sua vez, diminui a secreção de TSH). O objetivo do tratamento é diminuir a síntese e/ou a liberação do hormônio excessivo. Isso pode ser alcançado removendo parte da glândula tireoide ou toda ela, inibindo a síntese dos hormônios ou bloqueando a liberação dos hormônios dos folículos.

1. **Remoção de parte da tireoide ou de toda ela:** Isso pode ser realizado por cirurgia ou destruição da glândula com iodeto radioativo ($I^{131}$), que é captado seletivamente pelas células foliculares tireóideas. A maioria dos pacientes se torna hipotireóidea como resultado desse fármaco e necessita de tratamento com *levotiroxina*.

2. **Inibição da síntese do hormônio tireóideo:** As tioaminas, *propiltiouracil* (*PTU*) e *metimazol*, são concentradas na tireoide, onde inibem os processos oxidativos necessários para a iodinação dos grupos tirosila e a condensação (ou acoplamento) das iodotirosinas para formar $T_3$ e $T_4$ (Fig. 24.7). O *PTU* bloqueia também a conversão periférica de $T_4$ a $T_3$. (Nota: esses fármacos não têm efeitos na tiroglobulina já armazenada na glândula. Por isso, seus efeitos clínicos podem demorar até que as reservas de tiroglobulina estejam esgotadas [Fig. 24.9].) O *metimazol* é preferido ao *PTU* porque tem meia-vida mais longa, permitindo uma dosificação ao dia, e tem menor incidência de efeitos adversos. Contudo, o *PTU* é recomendado durante o primeiro trimestre da gestação, devido ao risco maior de efeitos teratogênicos do *metimazol.* O *PTU* foi associado com hepatotoxicidade e, raramente, com agranulocitose.

3. **Bloqueio da liberação dos hormônios:** Uma dose farmacológica de *iodeto* inibe a iodinação das tirosinas (efeito Wolff-Chaikoff), mas esse efeito dura poucos dias. O mais importante é que os *iodetos* inibem a liberação dos hormônios tireóideos da tiroglobulina por mecanismo não entendido. O *iodeto* é usado para tratar a tempestade tireóidea ou previamente à cirurgia, pois diminui a vascularização da glândula tireoide. O iodeto não é útil para tratamentos de longa duração, pois a tireoide deixa de responder ao fármaco em poucas semanas. O iodeto é administrado por via oral. Os efeitos adversos incluem lesões, feridas na mucosa oral e na garganta, edema de língua ou laringe, erupções e ulcerações das membranas mucosas e gosto metálico na boca.

4. **Crise tireóidea:** A crise tireóidea se apresenta com sintomas extremos de hipertiroidismo. O tratamento da crise tireóidea é o mesmo que do hipertiroidismo, exceto pelo fato de os fármacos serem administrados em doses maiores e mais frequentemente. Os β-bloqueadores, como *metoprolol* ou *propranolol*, são eficazes em mascarar a estimulação generalizada que ocorre no hipertiroidismo.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

24.1 Os seguintes fármacos são úteis no tratamento de pacientes com acromegalia, EXCETO:

A. *Lanreotida.*
B. *Octreotida.*
C. *Pegvisomanto.*
D. *Somatropina.*

Resposta correta = D. A acromegalia se caracteriza por excesso de GH. A somatropina é GH humano sintético, e não é recomendado nessa condição. *Lanreotida* e *octreotida* são análogos sintéticos da somatostatina, que inibem o GH. O *pegvisomanto* é um antagonista nos receptores do GH e usado para tratar acromegalia.

24.2 Uma mulher de 40 anos está sob tratamento contra infertilidade. Qual dos seguintes fármacos pode ser incluído no seu tratamento?

A. *Cabergolina.*
B. *Folitropina.*
C. *Metimazol.*
D. *Vasopressina.*

Resposta correta = B. A *folitropina* é a versão recombinante de FSH que causa crescimento e maturação do folículo ovariano. A *cabergolina* é um agonista dopaminérgico usado contra hiperprolactinemia. O *metimazol* é o tratamento de escolha contra o hipertiroidismo. A *vasopressina* é um HAD.

24.3 Qual dos seguintes é o tratamento de escolha contra o hipotiroidismo?

A. *Iodeto.*
B. *Levotiroxina.*
C. *Liotironina.*
D. *Liotrix.*
E. *Propiltiouracil.*

Resposta correta = B. A *levotiroxina* é preferida devido à sua longa meia-vida e melhor tolerabilidade. *Liotironina* ($T_3$) e *liotrix* ($T_3$/$T_4$) não são bem tolerados. *Iodeto* e *PTU* são usados no tratamento do hipertiroidismo.

24.4 Todos os fármacos a seguir estão pareados corretamente com um uso clínico adequado, EXCETO:

A. *Desmopressina* – tratamento do diabetes insípido.
B. *hCG* – tratamento de infertilidade.
C. *Octreotida* – tratamento de hemorragia de varizes esofágicas.
D. *Ocitocina* – indução do parto.
E. *Goserrelina* – deficiência de GH.

Resposta correta = E. A *goserrelina* é um análogo GnRH que pode ser usado no tratamento do câncer de próstata ou endometriose. As demais opções estão relacionadas corretamente com seus usos clínicos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 25

# Antidiabéticos

Karen Whalen

## I. RESUMO

O pâncreas produz os hormônios peptídicos *insulina, glucagon* e *somatostatina*. Os hormônios peptídicos são secretados das células localizadas nas ilhotas de Langerhans (células β produzem *insulina*; células α produzem *glucagon*; e células δ produzem *somatostatina*). Esses hormônios têm papel importante na regulação das atividades metabólicas do organismo, particularmente na homeostasia da glicose. A falta relativa ou absoluta de *insulina,* como visto no diabetes melito, pode causar grave hiperglicemia. Se não for tratada, pode resultar em retinopatia, nefropatia, neuropatia e complicações cardiovasculares. A administração de *insulina* ou outro fármaco hipoglicemiante (Fig. 25.1) pode reduzir a morbidade e a mortalidade associadas ao diabetes.

## II. DIABETES MELITO

A incidência de diabetes aumenta rapidamente nos EUA e no mundo. Estimam-se 25,8 milhões de pessoas nos EUA e 347 milhões de pessoas em todo o mundo afetadas com diabetes. O diabetes não é uma doença simples; é um grupo heterogêneo de síndromes caracterizadas por elevada glicemia atribuída à deficiência absoluta ou relativa de insulina. A American Diabetes Association (ADA) reconhece quatro classificações clínicas do diabetes: diabetes melito tipo 1 (DM1, anteriormente diabetes melito insulino-dependente), diabetes tipo 2 (DM2, anteriormente diabetes melito não insulino-dependente), diabetes gestacional e diabetes devido a outras causas, como defeito genético ou medicações. A Figura 25.2 resume as características dos DM1 e DM2. O diabetes gestacional é definido como intolerância aos carboidratos com início ou primeiro reconhecimento durante a gestação. O diabetes

| INSULINA |
|---|
| *Insulina asparte* |
| *Insulina detemir* |
| *Insulina glargina* |
| *Insulina glulisina* |
| *Insulina lispro* |
| *Insulina humana (NPH)* |
| *Insulina humana (regular)* |
| **ANÁLOGO DA AMILINA** |
| *Pranlintida* |
| **DE USO ORAL** |
| *Acarbose* |
| *Alogliptina* |
| *Bromocriptina* |
| *Canagliflozina* |
| *Colesevelam* |
| *Dapaglifozina* |
| *Gliburida* |
| *Glimepirida* |
| *Glipizida* |
| *Linagliptina* |
| *Metformina* |
| *Miglitol* |
| *Nateglinida* |
| *Pioglitazona* |
| *Repaglinida* |
| *Rosiglitazona* |
| *Saxagliptina* |
| *Sitagliptina* |
| *Tolbutamida* |
| **INCRETINOMIMÉTICOS** |
| *Exenatida* |
| *Liraglutida* |

**Figura 25.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento do diabetes.

booksmedicos.org

| | DM1 | DM2 |
|---|---|---|
| Idade no início | Geralmente durante a infância ou a puberdade | Frequentemente acima dos 35 anos |
| Estado nutricional no início | Frequentemente subnutrido | Geralmente presença de obesidade |
| Prevalência | 5 a 10% dos diabéticos diagnosticados | 90 a 95% dos diabéticos diagnosticados |
| Predisposição genética | Moderada | Muito forte |
| Defeito ou deficiência | As células β são destruídas, eliminando a produção de insulina | Incapacidade das células β de produzir quantidades apropriadas de insulina; resistência à insulina; outros defeitos |

**Figura 25.2**

Comparação entre os diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2).

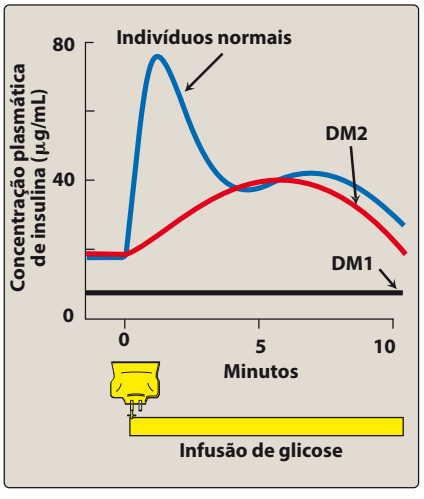



**Figura 25.3**

Liberação de insulina que ocorre em resposta a uma carga de glicose por via IV em indivíduos normais e em diabéticos.

gestacional não controlado pode causar macrossomia fetal (corpo anormalmente grande), distócia de ombro (dificuldade no parto), bem como hipoglicemia neonatal. Dieta, exercício e/ou administração de *insulina* são eficazes nessa condição. *Glibenclamida* e *metformina* podem ser alternativas razoáveis ao tratamento com *insulina* no diabetes gestacional.

## A. Diabetes melito tipo 1

O DM1 atinge mais comumente crianças, adolescentes ou adultos jovens, mas algumas formas latentes podem ocorrer mais tardiamente. A doença é caracterizada por deficiência absoluta de *insulina* devido à destruição das células β. A perda da função das células β resulta de processos autoimunes que podem ser iniciados por vírus ou outras toxinas ambientais. Sem células β funcionais, o pâncreas deixa de responder à glicose, e a pessoa com DM1 apresenta sintomas clássicos de deficiência de *insulina* (polidipsia, polifagia, poliúria e perda de massa corporal). Os diabéticos tipo 1 necessitam de insulina exógena para evitar a hiperglicemia grave e o estado catabólico de cetoacidose, ameaçador à sobrevivência.

1. **Causas:** Em um período pós-absorção normal, a secreção constante das células β mantém níveis basais baixos de *insulina* circulante. Isso suprime a lipólise, a proteólise e a glicogenólise. Um pico de secreção de *insulina* ocorre dentro de 2 minutos da ingestão do alimento, em resposta ao aumento transitório dos níveis de glicose e aminoácidos circulantes. Isso dura por até 15 minutos e é seguido de secreção pós-prandial de *insulina*. Contudo, não possuindo células β funcionais, o diabético tipo 1 nunca consegue manter um nível de secreção basal de *insulina* e nem responder às variações de glicose circulantes (Fig. 25.3).

2. **Tratamento:** A pessoa com DM1 depende da *insulina* exógena para controlar a hiperglicemia, evitar a cetoacidose e manter níveis aceitáveis de hemoglobina glicosilada ($HbA_{1C}$). (Nota: a velocidade de formação de $HbA_{1C}$ é proporcional à média da glicemia nos três meses prévios. Uma média de glicose elevada resulta em $HbA_{1c}$ mais alta.) O objetivo do tratamento com *insulina* no DM1 é manter a glicemia tão próxima do normal quanto possível e evitar grandes oscilações na glicose. O uso de monitores domésticos de glicemia facilita a autocontrole frequente e o tratamento com *insulina*.

## B. Diabetes melito tipo 2

O DM2 corresponde a mais de 90% dos casos. Ele é influenciado por fatores genéticos, idade, obesidade e resistência periférica à *insulina,* em vez de processos autoimunes. As alterações metabólicas são em geral mais leves do que as observadas no DM1 (p. ex., pacientes com DM2 geralmente não são cetóticos), mas as consequências clínicas de longo prazo são similares.

1. **Causas:** O DM2 se caracteriza por falta de sensibilidade dos órgãos-alvo à *insulina* (Fig. 25.4). No DM2, o pâncreas mantém alguma função das células β, mas a secreção de *insulina* é insuficiente para manter a homeostasia da glicose (ver Fig. 25.3) diante da crescente resistência à *insulina*. A quantidade de células β pode diminuir gradualmente no DM2. Em contraste com os

booksmedicos.org

pacientes com DM1, os com DM2 com frequência são obesos – a obesidade contribui para a resistência à *insulina*.

2. **Tratamento:** O objetivo no tratamento do DM2 é manter a glicemia dentro dos limites normais e evitar o desenvolvimento das complicações de longo prazo. Redução da massa corpórea, exercícios físicos e modificação da dieta diminuem a resistência à *insulina* e corrigem a hiperglicemia em alguns pacientes com DM2. Contudo, a maioria dos pacientes precisa de intervenção farmacológica com hipoglicemiantes orais. Enquanto a doença evolui, a função das células β diminui, e o tratamento com *insulina* passa a ser necessário para alcançar níveis glicêmicos satisfatórios (Fig. 25.5).

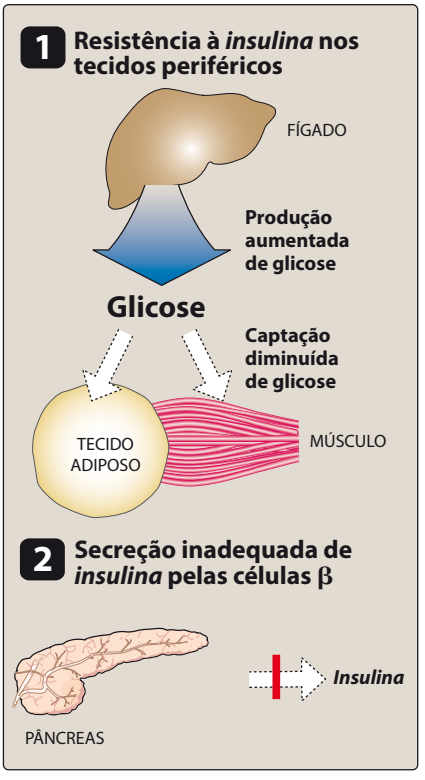



**Figura 25.4**
Principais fatores que contribuem para a hiperglicemia observada no DM2.

## III. A INSULINA E SEUS ANÁLOGOS

A *insulina* é um hormônio polipeptídico que consiste em duas cadeias peptídicas unidas por pontes dissulfeto. Ela é sintetizada como um precursor (pró-insulina) que sofre hidrólise proteolítica para formar *insulina* e peptídeo C, ambos secretados pelas células β do pâncreas. (Nota: como a *insulina* sofre extração hepática e renal significativa, sua concentração plasmática pode não refletir acuradamente a produção de insulina. Assim, a mensuração do peptídeo C circulante é um melhor indicador dos níveis de *insulina*.) A secreção de *insulina* é regulada pela glicemia, por certos aminoácidos, por outros hormônios e por mediadores autônomos. A secreção é mais comumente iniciada pelo aumento da glicemia. A glicose é captada pelo transportador de glicose nas células β do pâncreas. Ali, a glicose é fosforilada pela glicocinase, que atua como um sensor de glicose. Os produtos do metabolismo da glicose entram na cadeia respiratória mitocondrial e geram trifosfato de adenosina (ATP). O aumento dos níveis de ATP causa um bloqueio nos canais de $K^+$, levando à despolarização de membrana e ao influxo de $Ca^{2+}$. O aumento do $Ca^{2+}$ intracelular causa exocitose pulsátil de *insulina*.

### A. Mecanismo de ação

A *insulina* exógena é administrada para substituir a falta de secreção de *insulina* no DM1 ou para suplementar a secreção insuficiente de *insulina* no DM2.

### B. Farmacocinética e destino

A *insulina* humana é produzida por técnica de DNA recombinante usando cepas especiais de *Escherichia coli* ou fungos alterados geneticamente para conter o gene da *insulina* humana. Modificações da sequência de aminoácidos da *insulina* humana produziram insulinas com propriedades farmacocinéticas distintas. As preparações de *insulina* variam primariamente no início e na duração de ação. Por exemplo, *insulina lispro*, *aspart*e e *glulisina* têm início de ação mais rápido e duração de ação mais curta do que a *insulina regular*, pois elas não se aglutinam nem formam complexos. Dose, local de injeção, fluxo de sangue, temperatura e atividade física também podem afetar o início e a duração de ação de várias preparações de *insulina.* Como a *insulina* é um polipeptídeo, ela é degradada no trato gastrintestinal (TGI) se for administrada por via oral. Portanto, em geral, ela é administrada por injeções subcutâneas (SC). (Nota: em uma emergência hiperglicêmica, a *insulina regular* é injetada por via intravenosa [IV].) A infusão SC contínua de *insulina* (também denominada bomba de insulina) é outro método de administração usado. Esse método pode ser

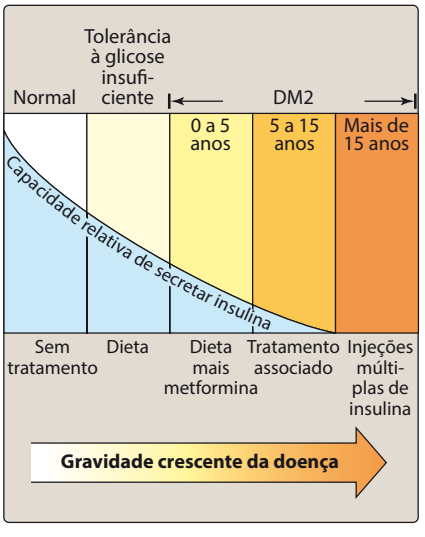



**Figura 25.5**
Duração do DM2, suficiência da insulina endógena e sequência recomendada do tratamento.

booksmedicos.org

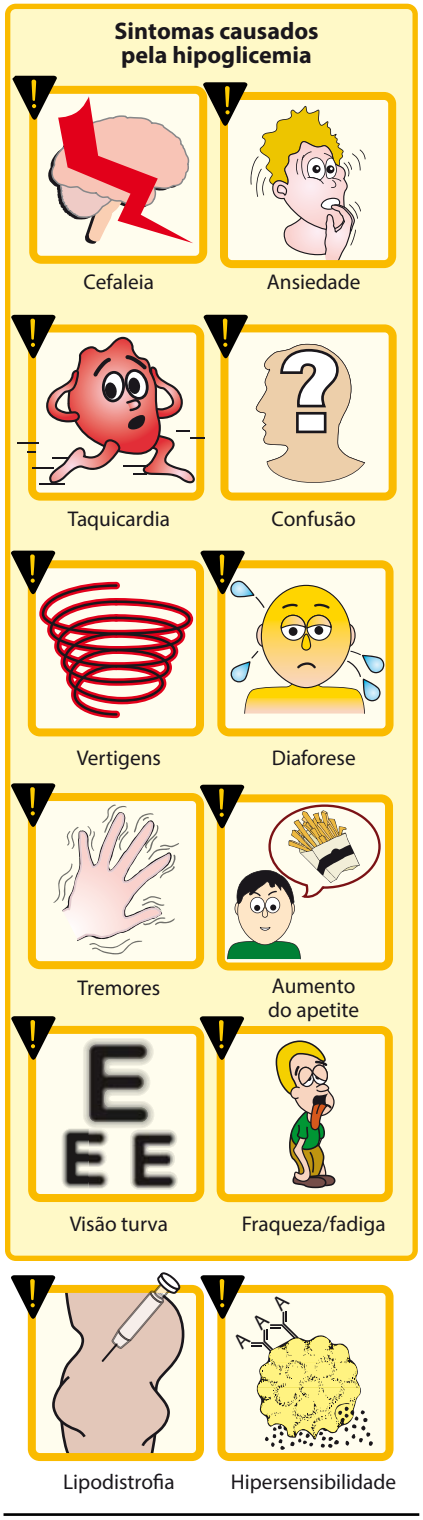



**Figura 25.6**

Efeitos adversos observados com insulina. (Nota: a lipodistrofia é uma atrofia ou hipertrofia do tecido gorduroso subcutâneo, localizada no local da injeção.)

mais conveniente para alguns pacientes, eliminando as múltiplas injeções diárias de *insulina*. A bomba é programada para entregar uma quantidade basal de *insulina*. Além disso, ela permite ao paciente administrar um bólus de *insulina* para cobrir a ingestão de carboidratos da hora da refeição e compensar a glicemia elevada.

### C. Reações adversas

Hipoglicemia é a reação adversa mais comum e grave à *insulina* (Fig. 25.6). Outras reações adversas incluem aumento de massa corporal, reações no local da injeção e lipodistrofia. A lipodistrofia pode ser minimizada por rotação do local de aplicação. Os diabéticos com insuficiência renal podem precisar de redução da dose de *insulina*.

## IV. PREPARAÇÕES DE INSULINA E TRATAMENTO

As preparações de *insulina* são classificadas como de ação rápida, curta, intermediária e longa. A Figura 25.7 resume o início de ação, o tempo até o pico e a duração de ação de vários tipos de insulinas. É importante que o clínico tenha cautela quando proceder a ajustes no tratamento com *insulina,* dando especial atenção à dosagem e ao tipo de *insulina.*

### A. Preparações de insulina de ação rápida e curta

Quatro preparações estão nesta categoria: *insulina regular*, *insulina lispro*, *insulina asparte* e *insulina glulisina.* A *insulina regular* é uma insulina zinco cristalina solúvel e de curta ação. As *insulinas lispro*, *asparte* e *glulisina* são classificadas como insulinas de ação rápida. Modificações da sequência de aminoácidos da *insulina regular* produz análogos que são insulinas de ação rápida. Por exemplo, a *insulina lispro* difere da *insulina regular* pelos aminoácidos lisina e prolina nas posições 28 e 29 da cadeia B que estão invertidas. Essa modificação resulta em absorção e início mais rápidos e duração de ação mais curta após injeção SC. Os picos de *insulina lispro* são observados entre 30 e 90 minutos, e de 50 a 120 minutos para a *insulina regular.* A *insulina asparte* e a *insulina glulisina* têm propriedades cinéticas e dinâmicas similares às da *insulina lispro*. Insulinas de ação rápida ou lenta são administradas para mimetizar a liberação prandial (hora da refeição) de insulina e controlar a glicose pós-prandial. Elas podem ser usadas também em casos em que são necessárias correções rápidas de glicose elevada. Em geral, insulinas de ação rápida e curta são usadas em conjunto com uma *insulina* basal de ação mais longa que provê controle para a glicemia de jejum. A *insulina regular* deve ser injetada por via SC 30 minutos antes da refeição, ao passo que as insulinas de ação rápida são administradas 15 minutos antes ou de 15 a 20 minutos depois de iniciar a refeição. As insulinas de ação rápida são comumente usadas em bombas externas de *insulina* e são apropriadas para administração IV, embora a *insulina regular* seja usada mais comumente quando a via IV é necessária.

### B. Preparações de insulina de ação intermediária

*Insulina neutra com protamina Hagedorn* (*NPH*) é uma *insulina* de ação intermediária formada pela adição de zinco e protamina à *insulina regular*. (Nota: outra denominação para essa preparação é *insulina isofana.**)

*N. de R.T. Nome oficial no Brasil.

booksmedicos.org

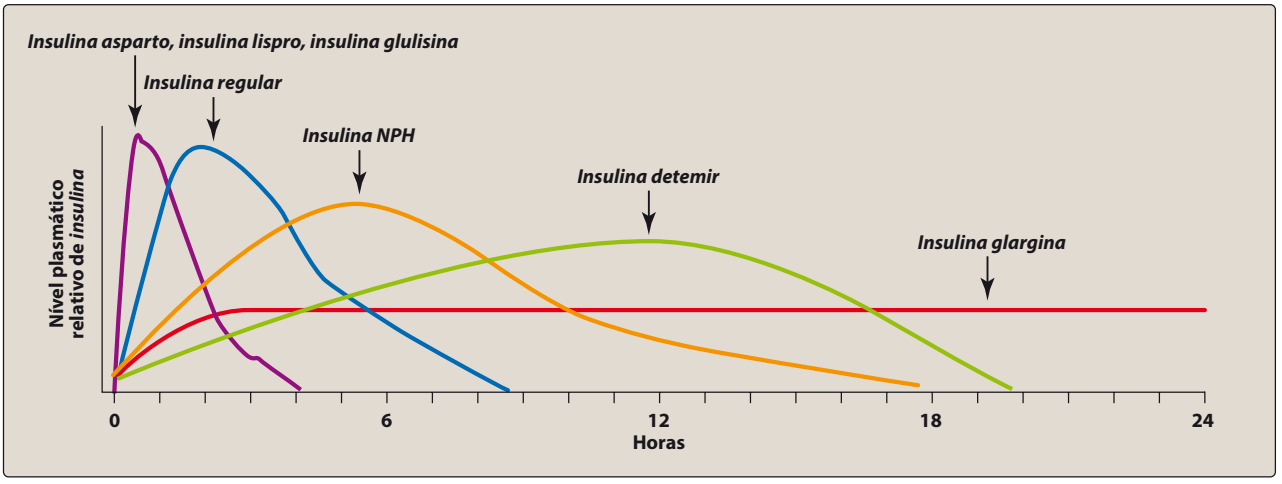



**Figura 25.7**

Início e duração de ação da insulina humana e dos seus análogos.
NPH, protamina neutra Hegedorn (do inglês *neutral orotamine Hagedorn*)

A combinação com protamina forma um complexo que é menos solúvel, resultando em retardo na absorção e ação prolongada. A *insulina NPH* é usada para controle basal (jejum) nos diabetes tipos 1 e 2 e, em geral, é dada junto com a *insulina* de ação rápida ou curta para controle na hora da refeição. A *insulina NPH* deve ser dada somente por via SC (**nunca IV**), e não deve ser usada quando é necessário baixar rapidamente a glicose (p. ex., cetoacidose diabética). A Figura 25.8 mostra regimes comuns que usam associações de insulinas.

## C. Preparações de insulina de ação prolongada

O ponto isoelétrico da *insulina glargina* é menor do que o da *insulina* humana, levando à formação de um precipitado no local da injeção, o qual libera *insulina* por um período prolongado. Tem início mais lento do que a *insulina NPH* e um efeito hipoglicêmico achatado e prolongado, sem pico (Fig. 25.7). A *insulina detemir* tem uma cadeia lateral de ácido graxo que aumenta a associação com albumina. A dissociação lenta da albumina resulta em propriedades de longa ação similares às da *insulina glargina*. Como com a *insulina NPH*, a *insulina glargina* e a *insulina detemir* são usadas para controle basal e devem ser administradas somente por via SC. Nenhuma *insulina* de longa ação deve ser misturada na mesma seringa com outras insulinas, pois isso pode alterar o perfil farmacodinâmico.

## D. Associação de insulinas

Várias associações de insulinas humanas pré-misturadas estão disponíveis, como 70% *insulina NPH* mais 30% *insulina regular* (Fig. 25.8) ou 50% de cada uma dessas. O uso das associações pré-misturadas diminui o número de injeções diárias, mas torna mais difícil ajustar os componentes individuais do regime de *insulina*.

## E. Tratamento-padrão *versus* tratamento intensivo

O tratamento padrão de *insulina* envolve duas injeções diárias. Em contraste, o tratamento intensivo utiliza três ou mais injeções diárias com monitoração frequente da glicemia. A ADA recomenda um nível

booksmedicos.org

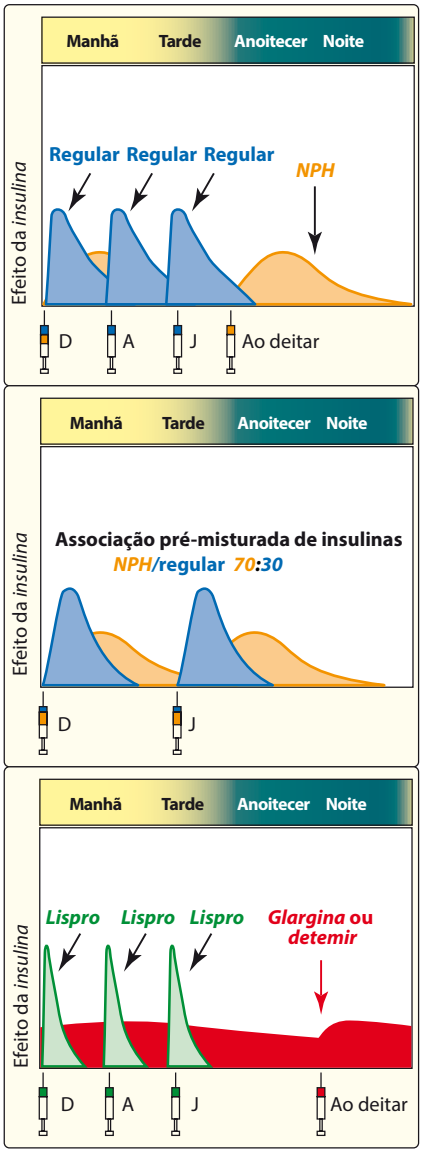



**Figura 25.8**

Exemplos de três esquemas de tratamento que repõem insulina prandial e basal.

D, desjejum; J, janta, ceia; NPH, insulina neutra com protamina Hagedorn.

glicêmico médio de 154 mg/dL ou menos ($HbA_{1C} \leq 7\%$), e o tratamento intensivo facilita alcançar esse objetivo. (Nota: a glicemia média normal é de aproximadamente 115 mg/dL ou menos [$HbA_{1C} < 5{,}7\%$].) A frequência de episódios hipoglicêmicos, coma e convulsões é maior com os regimes intensivos de *insulina* (Fig. 25.9A). Contudo, pacientes em tratamento intensivo têm redução significativa nas complicações microvasculares do diabetes, tais como retino, nefro e neuropatias, em comparação com pacientes que recebem o tratamento-padrão (Fig. 25.9B). O tratamento intensivo não deve ser recomendado para pacientes que apresentam diabetes há longo tempo, complicações microvasculares significativas, idade avançada e inconsciência hipoglicêmica. O tratamento intensivo não diminui significativamente as complicações macrovasculares do diabetes.

## V. ANÁLOGO SINTÉTICO DA AMILINA

A amilina é um hormônio que é cossecretado com a *insulina* pelas células β após a alimentação. Ela retarda o esvaziamento gástrico, reduz a secreção pós-prandial de glucagon e aumenta a saciedade. *Pranlintida* é um análogo sintético da amilina indicado como auxiliar da insulina na hora da refeição em pacientes com diabetes tipos 1 e 2. A *pranlintida* é administrada em injeção SC imediatamente antes das refeições. Quando a *pranlintida* é iniciada, a dose de *insulina* da hora da refeição deve ser reduzida em 50%, para evitar o risco de hipoglicemia grave. Outros efeitos adversos incluem náuseas, anorexia e êmese. A *pranlintida* não pode ser misturada na mesma seringa com *insulina* e deve ser evitada em pacientes com gastroparesia diabética (esvaziamento gástrico retardado), hipersensibilidade ao cresol ou inconsciência hipoglicêmica.

## VI. INCRETINOMIMÉTICOS

Glicose administrada por via oral resulta em maior secreção de insulina do que quando uma mesma quantidade é dada por via IV. Esse efeito é referido como "efeito incretina" e está fortemente reduzido no DM2. O efeito incretina ocorre porque o intestino libera hormônios incretina, notavelmente o peptídeo tipo glucagon-1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico glicose-dependente em resposta à refeição. Os hormônios incretina são responsáveis por 60 a 70% da secreção pós-prandial de *insulina*. A *exenatida* e a *liraglutida* são incretinomiméticos injetáveis usados no tratamento de pacientes com DM2.

### A. Mecanismo de ação

Os incretinomiméticos são análogos do GLP-1 e exercem sua atividade atuando como agonistas de receptores de GLP-1. Esses fármacos melhoram a secreção de *insulina* dependente de glicose, retardam o esvaziamento gástrico, diminuem a ingestão de alimento aumentando a saciedade (sensação de plenitude), diminuem a secreção pós-prandial de glucagon e promovem a proliferação de células β. Consequentemente, diminuem o ganho de massa corporal, a hiperglicemia pós-prandial e os níveis de $HbA_{1C}$.

### B. Farmacocinética e destino

Sendo polipeptídeos, *exenatida* e *liraglutida* precisam ser administradas por via SC. A *liraglutida* é extensamente ligada às proteínas e tem longa meia-vida, permitindo dosificação diária única sem relação com as refeições. A *exenatida* é eliminada principalmente por filtração glomerular

booksmedicos.org

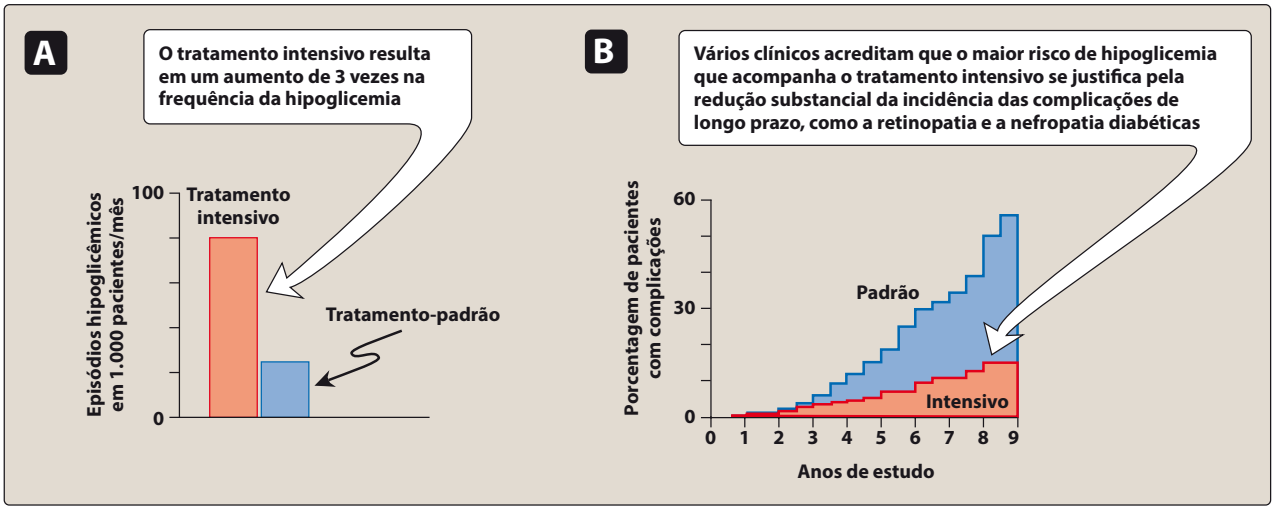



**Figura 25.9**

**A.** Efeito do controle rígido dos episódios hipoglicêmicos em uma população com DM1 que recebe tratamento intensivo ou padrão. **B.** Efeito do cuidado padrão ou intensivo nas complicações de longo prazo de diabetes.

e tem meia-vida muito mais curta. Devido à sua duração de ação mais curta, a *exenatida* precisa ser injetada duas vezes ao dia dentro de 60 minutos antes do desjejum e do jantar. Uma preparação de liberação estendida por uma semana foi aprovada pelo FDA em 2015 e está disponível nos EUA. A *exenatida* deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal grave.

### C. Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos dos incretinomiméticos são náuseas, êmese, diarreia e constipação. *Exenatida* e *liraglutida* foram associadas com pancreatite. Os pacientes devem ser orientados a suspender o uso e contatar seus médicos imediatamente se sentirem dor abdominal intensa. A *liraglutida* causa tumor de células C da tireoide em roedores. Contudo, é desconhecido se ela causa esses tumores ou carcinoma de tireoide em humanos.

## VII. HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Os hipoglicemiantes de uso oral são úteis no tratamento de pacientes que têm DM2 que não é controlado com a dieta. Pacientes que desenvolvem o diabetes após os 40 anos de idade e têm a doença há menos de 5 anos tendem a responder melhor aos hipoglicemiantes orais. Pacientes com a doença há muito tempo podem exigir uma combinação de hipoglicemiantes orais com ou sem *insulina* para controlar a hiperglicemia. A Figura 25.10 resume a duração de ação de alguns dos hipoglicemiantes orais, e a Figura 25.11 ilustra alguns dos efeitos adversos comuns.

### A. Sulfonilureias

Esses fármacos são classificados como secretagogos de insulina, pois promovem a liberação de insulina das células β do pâncreas. As sulfonilureias de uso corrente são as de segunda geração: *glibenclamida*, *glipizida* e *glimepirida*.

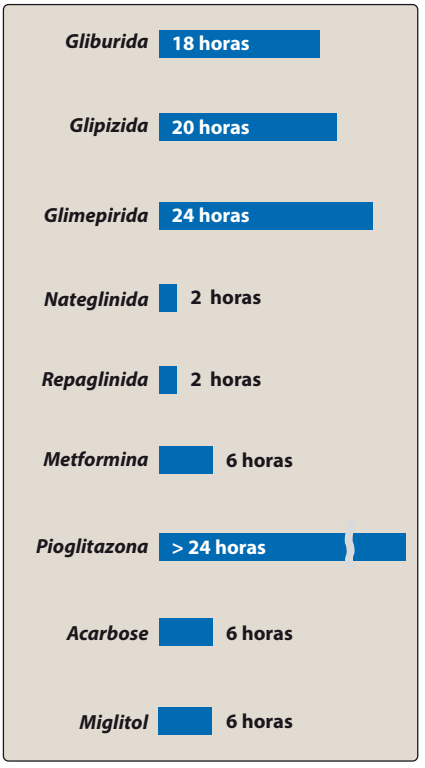



**Figura 25.10**

Duração de ação de alguns hipoglicemiantes orais.

booksmedicos.org

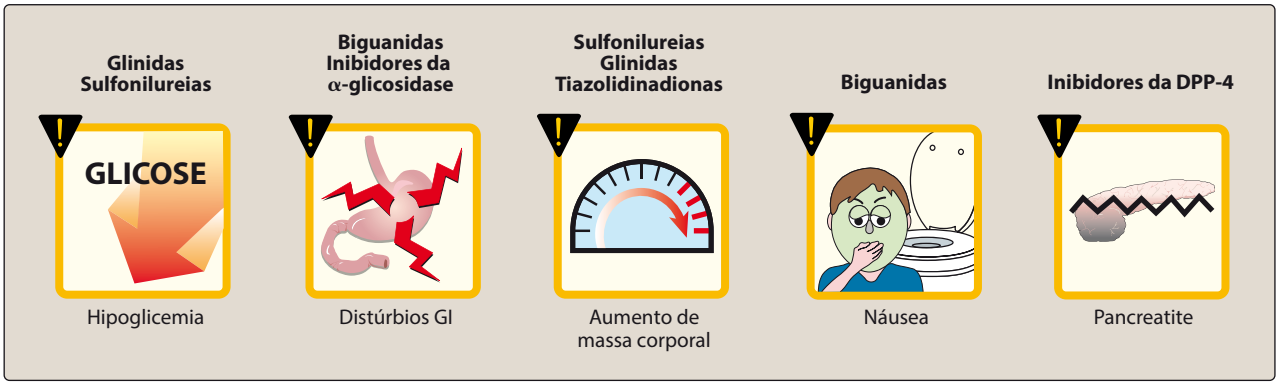



**Figura 25.11**

Alguns efeitos adversos observados com os hipoglicemiantes orais.

1. **Mecanismo de ação:** O principal mecanismo de ação inclui a estimulação da liberação de *insulina* das células β do pâncreas. As sulfonilureias bloqueiam canais de $K^+$ sensíveis ao ATP, resultando em despolarização, influxo de $Ca^{2+}$ e exocitose de *insulina*. Além disso, as sulfonilureias podem diminuir a produção de glicose pelo fígado e aumentar a sensibilidade periférica à *insulina.*

2. **Farmacocinética e destino:** Administradas por via oral, as sulfonilureias ligam-se às proteínas séricas, são biotransformadas pelo fígado e são excretadas pelo fígado e pelos rins. A duração de ação varia de 12 a 24 horas.

3. **Efeitos adversos:** Os principais efeitos adversos das sulfonilureias são aumento de massa corporal, hiperinsulinemia e hipoglicemia. Elas devem ser usadas com cautela na insuficiência hepática ou renal, pois seu acúmulo pode causar hipoglicemia. Insuficiência renal é um problema particular da *glibenclamida*, pois ela pode aumentar a duração de ação e aumentar significativamente o risco de hipoglicemia. *Glipizida* ou *glimepirida* são opções mais seguras na presença de disfunção renal e em pacientes idosos. A *glibenclamida* pouco atravessa a placenta e pode ser uma alternativa à insulina em gestantes. A Figura 25.12 resume algumas interações de fármacos com as sulfonilureias.

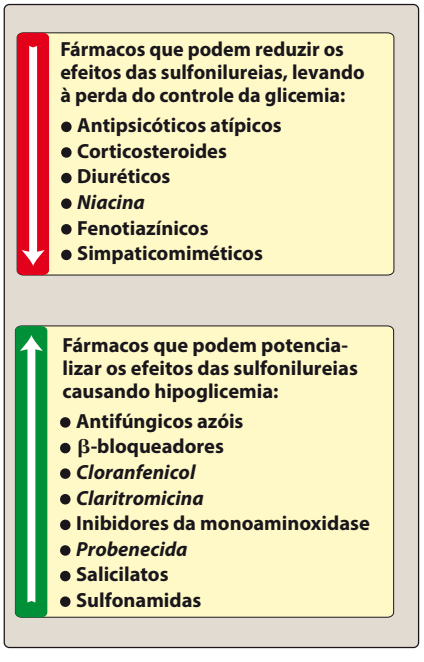



**Figura 25.12**

Fármacos que interagem com as sulfonilureias.

## B. Glinidas

Essa classe de fármacos inclui a *repaglinida* e a *nateglinida*. As glinidas são consideradas também secretagogas de *insulina.*

1. **Mecanismo de ação:** Como as sulfonilureias, as glinidas estimulam a secreção de *insulina.* Elas se fixam em local diferente na célula β, fechando canais de $K^+$ sensíveis a ATP, iniciando uma série de reações que resultam na liberação de *insulina*. Contudo, em contraste com as sulfonilureias, as glinidas têm ação de início rápido e duração mais curta. Elas são particularmente eficazes na liberação precoce de *insulina* que ocorre depois da refeição e, assim, são classificadas como reguladores glicêmicos pós-prandiais. As glinidas não devem ser usadas associadas às sulfonilureias devido à sobreposição dos mecanismos de ação. Isso aumentaria o risco de hipoglicemia grave.

booksmedicos.org

2. **Farmacocinética e destino:** As glinidas devem ser tomadas antes da refeição e são bem absorvidas após administração oral. Ambas as glinidas são biotransformadas a produtos inativos pelo CYP3A4 (ver Cap. 1) no fígado e são excretadas pela bile.

3. **Efeitos adversos:** Embora as glinidas possam causar hipoglicemia e aumento de massa corporal, a incidência é menor do que com as sulfonilureias. (Nota: fármacos que inibem a CYP3A4, como *itraconazol*, *fluconazol*, *eritromicina* e *claritromicina*, podem aumentar o efeito hipoglicemiante da *repaglinida.* Fármacos que induzem a CYP3A4, como barbitúricos, *carbamazepina* e *rifampicina*, podem ter efeito oposto.) Por inibir a biotransformação hepática, o fármaco anti-hiperlipemiante *genfibrozila* pode aumentar significativamente o efeito da *repaglinida*, e o uso concomitante é contraindicado. Esses fármacos devem ser empregados com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

## C. Biguanidas

A *metformina*, a única biguanida, é classificada como um sensibilizador à *insulina.* Ela aumenta a captação e o uso de glicose pelos tecidos-alvo, diminuindo, assim, a resistência à *insulina*. Diferentemente das sulfonilureias, a *metformina* não promove a secreção de *insulina*. Assim, hiperinsulinemia não é um problema, e o risco de hipoglicemia é muito menor do que com sulfonilureias.

1. **Mecanismo de ação:** O principal mecanismo de ação da *metformina* é a redução da gliconeogênese hepática. (Nota: o excesso de glicose produzido pelo fígado é uma das principais fontes da hiperglicemia no DM2, responsável pela elevada glicemia de jejum.) A *metformina* também retarda a absorção intestinal de açúcar e melhora a sua captação e uso periférico. Pode ocorrer redução de massa corporal, pois a *metformina* diminui o apetite. A ADA recomenda a *metformina* como fármaco de escolha contra o DM2. A *metformina* pode ser usada isoladamente ou em associação com outros fármacos de uso oral ou *insulina.* Pode ocorrer hipoglicemia quando a *metformina* é usada em combinação com *insulina* ou secretagogos de *insulina,* de modo que é preciso ajustar a dosagem.

2. **Farmacocinética e destino:** A *metformina* é bem absorvida por via oral, não se liga a proteínas séricas e não é biotransformada. A excreção é pela urina.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos da *metformina* são principalmente gastrintestinais (GI). A *metformina* é contraindicada na disfunção renal devido ao risco de acidose lática. Ela deve ser suspensa em casos de infarto agudo do miocárdio, agravamento de insuficiência cardíaca, sepse ou outro distúrbio que possa causar insuficiência renal aguda. A *metformina* deve ser usada com cautela em pacientes com mais de 80 anos de idade e naqueles com história de insuficiência cardíaca congestiva ou de abuso de álcool. A *metformina* deve ser interrompida temporariamente em pacientes que serão submetidos a diagnósticos que requerem injeção IV de contrastes radiográficos. Raramente ocorre acidose lática, reação potencialmente fatal. O seu uso prolongado pode interferir na absorção da vitamina $B_{12}$.

booksmedicos.org

4. **Outros usos:** Além do tratamento do DM2, a *metformina* é eficaz no tratamento da síndrome do ovário policístico. Ela diminui a resistência à *insulina* observada nesse distúrbio e pode resultar em ovulação e, por isso, em possível gestação.

## D. Tiazolidinadionas

As tiazolidinadionas (TZDs) são também sensibilizadoras à *insulina.* Os dois membros dessa classe disponíveis atualmente são *pioglitazona* e *rosiglitazona*. Embora seja necessária *insulina* para sua ação, as TZDs não promovem sua liberação das células β pancreáticas; assim, não há risco de hiperinsulinemia.

1. **Mecanismo de ação:** As TZDs diminuem a resistência à *insulina,* atuando como agonistas para o receptor γ ativado por proliferador peroxissoma (PPARγ), um receptor hormonal nuclear. A ativação do PPARγ regula a transcrição de vários genes responsivos à *insulina,* resultando em aumento da sensibilidade à *insulina* no tecido adiposo, no fígado e no músculo esquelético. Os efeitos desses fármacos nas concentrações de colesterol são de interesse. A *rosiglitazona* aumenta a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e os triglicerídeos, ao passo que a *pioglitazona* diminui os triglicerídeos. Os dois fármacos aumentam a lipoproteína de alta densidade (HDL-C). *Pioglitazona* e *rosiglitazona* podem ser usadas como monoterapia ou em associação com outros hipoglicemiantes ou com *insulina*. A dose de *insulina* deve ser diminuída quando usada em combinação com esses fármacos. A ADA recomenda *pioglitazona* como um fármaco de segunda ou terceira escolha para o DM2. A *rosiglitazona* é menos usada devido a preocupações com relação aos efeitos adversos cardíacos.

2. **Farmacocinética e destino:** *Pioglitazona* e *rosiglitazona* são bem absorvidas após administração por via oral e são extensamente ligadas à albumina sérica. Ambas sofrem extensa biotransformação por diferentes isoenzimas CYP450 (ver Cap. 1). Alguns metabólitos da *pioglitazona* têm atividade. A eliminação renal da *pioglitazona* é negligenciável; a maior parte do fármaco ativo e dos metabólitos é excretada na bile e eliminada com as fezes. Os metabólitos da *rosiglitazona* são excretados primariamente na urina. Não é necessário ajuste de dosagem na insuficiência renal. Estes fármacos devem ser evitados em lactantes.

3. **Efeitos adversos:** Poucos casos de toxicidade hepática foram relatados com estes fármacos, mas é recomendada a monitoração periódica da função hepática. Pode ocorrer aumento de massa corporal, porque as TZDs podem aumentar a gordura subcutânea ou causar retenção de líquidos. (Nota: a retenção de líquidos pode piorar a insuficiência cardíaca. As TZDs devem ser evitadas em pacientes com insuficiência cardíaca grave.) As TZDs foram associadas com osteopenia e aumento do risco de fraturas. A *pioglitazona* também pode aumentar o risco de câncer vesical. Várias metanálises identificaram aumento potencial de infarto do miocárdio e morte por causas cardiovasculares com a *rosiglitazona*. Como resultado, o uso de *rosiglitazona* foi limitado a pacientes inscritos em um programa especial de acesso restrito. Após

booksmedicos.org

revisão dos dados de segurança, as restrições ao uso da *rosiglitazona* foram eliminadas.

4. **Outros usos:** Como no caso da *metformina*, o alívio da resistência à *insulina* com as TZDs pode reiniciar a ovulação em mulheres em período pré-menopausa com síndrome de ovário policístico.

## E. Inibidores da α-glicosidase

*Acarbose* e *miglitol* são fármacos desta classe usados por via oral no tratamento do DM2.

1. **Mecanismo de ação:** Localizadas no bordo em escova intestinal, as enzimas α-glicosidases hidrolisam carboidratos em glicose e outros açúcares simples que podem ser absorvidos. *Acarbose* e *miglitol* inibem reversivelmente a α-glucosidase. Ingeridos no início da refeição, esses fármacos retardam a digestão de carboidratos, resultando em níveis mais baixos de glicose pós-prandial. Como eles não estimulam a liberação de *insulina* nem aumentam a sensibilidade à *insulina,* esses fármacos não causam hipoglicemia quando usados em monoterapia. Contudo, quando usados com secretagogos de *insulina* ou *insulina*, pode ocorrer hipoglicemia. (Nota: é importante que a hipoglicemia neste contexto seja combatida com glicose, em vez de sacarose, pois a sacarase também é inibida por esses fármacos.)

2. **Farmacocinética e destino:** A *acarbose* é pouco absorvida. Ela é biotransformada primariamente pelas bactérias intestinais, e alguns dos seus metabólitos são absorvidos e excretados na urina. O *miglitol* é muito bem absorvido, mas não tem efeitos sistêmicos. Ele é excretado inalterado pelos rins.

3. **Efeitos adversos:** Os principais efeitos adversos são flatulência, diarreia e cólicas intestinais. Os efeitos adversos limitam o uso desses fármacos na prática clínica. Pacientes com doença inflamatória intestinal, ulcerações colônicas ou obstrução intestinal não devem usar esses fármacos.

## F. Inibidores da dipeptidilpeptidase-4

*Alogliptina*, *linagliptina*, *saxagliptina* e *sitagliptina* são inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) ativos por via oral usados para o tratamento do DM2.

1. **Mecanismo de ação:** Estes fármacos inibem a enzima DPP-4, que é responsável pela inativação dos hormônios incretina, como o GLP-1. O prolongamento da atividade dos hormônios incretina aumenta a liberação de insulina em resposta às refeições e a redução na secreção imprópria de glucagon. Os inibidores da DPP-4 podem ser usados como monoterapia ou em associação com sulfonilureias, *metformina*, TZDs ou *insulina*. Diferentemente dos incretinomiméticos, estes fármacos não causam saciedade ou plenitude e são neutros em relação à massa corporal.

2. **Farmacocinética e destino:** Os inibidores da DPP-4 são bem absorvidos após administração por via oral. Os alimentos não afetam a extensão da absorção. *Alogliptina* e *sitagliptina* são principalmente excretadas inalteradas na urina. A *saxagliptina* é biotransformada

booksmedicos.org

pela CYP3A4/5 a um metabólito ativo. A via primária de eliminação da *saxagliptina* e de seu metabólito é renal. A *linagliptina* é eliminada primariamente pelo sistema enteroepático. Todos os inibidores da DPP-4, com exceção da *linagliptina*, exigem ajuste da dosagem na disfunção renal.

3. **Efeitos adversos:** Em geral, os inibidores da DPP-4 são bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns são nasofaringite e cefaleia. Embora infrequente, a pancreatite ocorreu com todos os inibidores da DPP-4. Inibidores potentes da CYP3A4/5, como *ritonavir*, *atazanavir*, *itraconazol* e *claritromicina*, podem aumentar a concentração de *saxagliptina*. Por isso, devem-se usar dosagens reduzidas de *saxagliptina*.

## G. Inibidores do cotransportador 2 sódio-glicose

*Canagliflozina* e *dapagliflozina* são fármacos desta categoria utilizados no tratamento do DM2.

1. **Mecanismo de ação:** O cotransportador 2 sódio-glicose (SGLT2) é responsável por reabsorver a glicose filtrada no lúmen tubular dos rins. Ao inibir o SGLT2, estes fármacos diminuem a reabsorção de glicose, aumentam a sua excreção urinária e diminuem a glicemia. A inibição do SGLT2 também diminui a reabsorção do sódio e causa diurese osmótica. Por isso, os inibidores do SGLT2 podem reduzir a pressão arterial. Contudo, não são indicados no tratamento da hipertensão.

2. **Farmacocinética e destino:** Estes fármacos são dados uma vez ao dia, de manhã. A *canagliflozina* deve ser tomada antes da primeira refeição do dia. Os dois fármacos são biotransformados principalmente por glicuronidação a metabólitos inativos. Ainda que a via primária de excreção da *canagliflozina* seja as fezes, cerca de um terço é eliminado por via renal. Estes fármacos devem ser evitados em pacientes com disfunção renal.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores do SGLT2 são infecções genitais de mulheres por fungos (p. ex., candidíase vulvovaginal), infecções do trato urinário e frequência urinária. Também ocorreu hipotensão, particularmente em pacientes idosos ou sob tratamento com diuréticos. Assim, o estado hídrico deve ser avaliado antes de iniciar estes fármacos.

## H. Outros fármacos

Tanto o agonista dopaminérgico *bromocriptina* como o sequestrador de ácidos biliares *colesevelam* produzem reduções modestas na $HbA_{1C}$. O mecanismo de ação da redução da glicemia é desconhecido para os dois fármacos. Embora *bromocriptina* e *colesevelam* sejam indicados para o tratamento do DM2, suas eficácias modestas, seus efeitos adversos e o número de comprimidos limitam seu uso na clínica.

Um resumo dos fármacos antidiabéticos orais é apresentado na Figura 25.13 e, na Figura 25.14 são mostradas as normas de tratamento para o DM2.

booksmedicos.org

| CLASSES DE FÁRMACOS | MECANISMO DE AÇÃO | EFEITOS NA INSULINA PLASMÁTICA | RISCO DE HIPOGLICEMIA | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|---|---|
| **Sulfonilureias**<br>*Glimepirida*<br>*Glipizida*<br>*Gliburida* | Estimulam a secreção de insulina | ↑ | Sim | Histórico de eficácia bem estabelecido<br>Pode ocorrer aumento de massa corporal<br><br>A hipoglicemia é mais comum com esta classe de fármacos orais |
| **Glinidas**<br>*Nateglinida*<br>*Repaglinida* | Estimulam a secreção de insulina | ↑ | Sim (raramente) | Tomado com alimentação<br>Curta ação com menos hipoglicemia<br>Efeito pós-prandial |
| **Biguanidas**<br>*Metformina* | Diminui a produção endógena hepática de glicose | ↓ | Não | Fármaco preferido contra o DM2<br>Eficácia bem estabelecida<br>Pode ocorrer perda de massa corporal<br>Monitorar a função renal |
| **Tiazolidinadionas (glitazonas)**<br>*Pioglitazona*<br>*Rosiglitazona* | Ligam-se ao receptor γ ativado por proliferador peroxissoma no músculo, gordura e fígado, diminuindo a resistência à insulina | ↓↓ | Não | Eficaz em pacientes altamente resistentes à insulina<br>Dosagem única por dia para *pioglitazona*<br>Avaliar a função hepática antes de iniciar<br><br>Evitar em doença hepática ou insuficiência cardíaca |
| **Inibidores da α-glicosidase**<br>*Acarbose*<br>*Miglitol* | Diminui a absorção de glicose | ⇔ | Não | Ingerida com as refeições<br>Efeitos adversos gastrintestinais |
| **Inibidores da DPP-4**<br>*Alogliptina*<br>*Linagliptina*<br>*Sitagliptina*<br>*Saxagliptina* | Aumenta a liberação de insulina dependente de glicose, diminui a secreção de glucagônio | ↑ | Não | Dosagem diária única<br>Pode ser ingerida com ou sem alimentos<br>É bem tolerada<br>Risco de pancreatite |
| **Incretinomiméticos**<br>*Exenatida*<br>*Liraglutida* | Aumentam a liberação de insulina dependente de glicose; Diminuem a secreção de glucagônio; Retardam o esvaziamento gástrico; Aumentam a saciedade | ↑ | Não | Formulação injetável<br>A *exenatida* deve ser injetada duas vezes por dia, dentro de 60 min antes do desjejum e do jantar<br>Formulação de liberação estendida é administrada uma vez por semana<br><br>A *liraglutida* é administrada uma vez ao dia sem relação com as refeições<br><br>Pode ocorrer perda de massa corporal<br>Risco de pancreatite |
| **Inibidores SGLT2**<br>*Canaglifozina*<br>*Dapaglifozina* | Aumentam a excreção urinária de glicose | ⇔ | Não | Dosificação uma vez ao dia, pela manhã<br>Risco de hipotensão e hiperpotassemia<br><br>Evitar em insuficiência renal grave |

**Figura 25.13**

Resumo dos fármacos antidiabéticos orais.
⇔, pouca ou nenhuma alteração; DPP-4, dipeptidilpeptidase-4.

booksmedicos.org

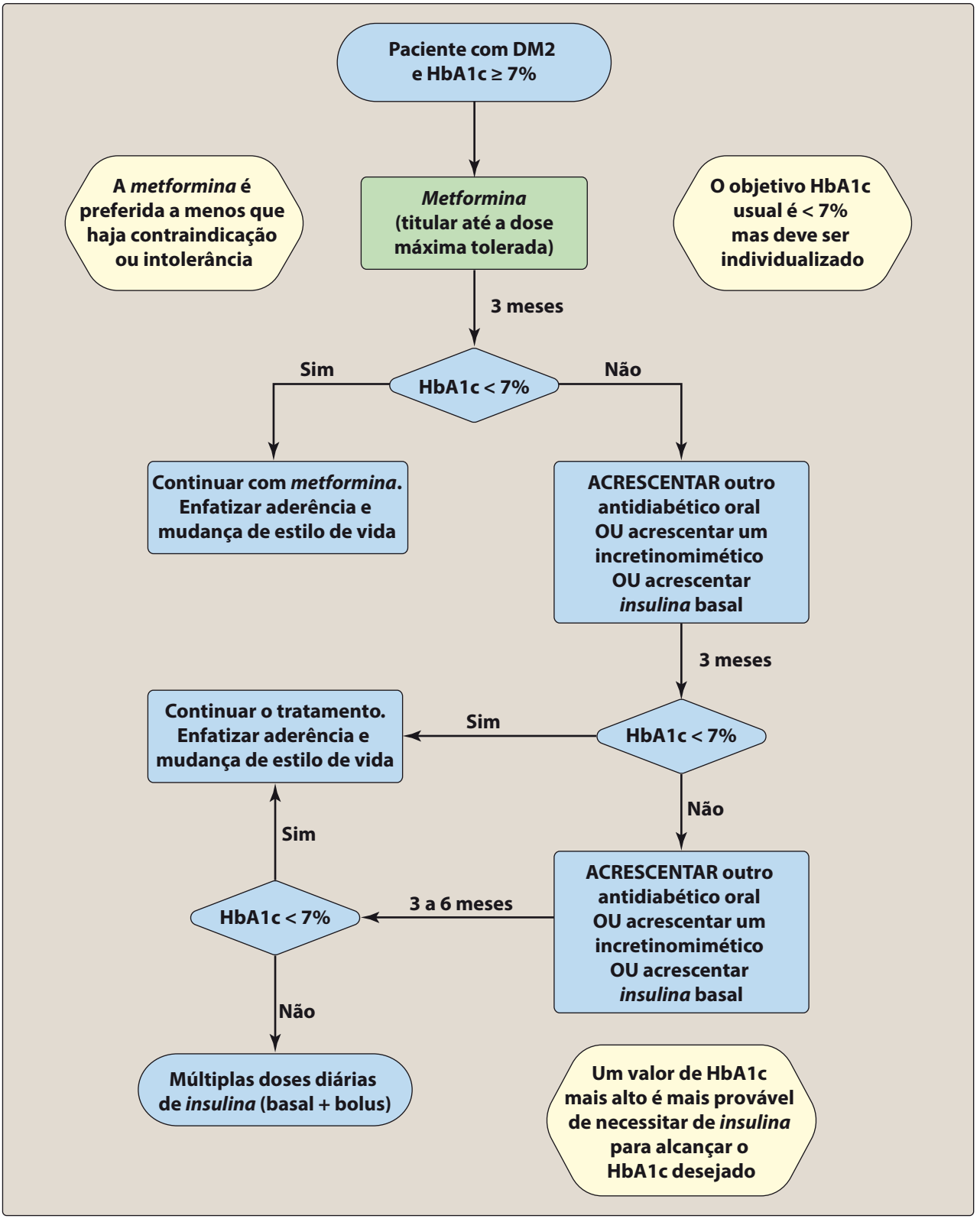



**Figura 25.14**

Normas para tratamento do DM2.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

25.1 Qual das seguintes afirmativas é verdadeira para o tratamento com a *insulina glargina*?

A. É usada primariamente no controle da hiperglicemia pós-prandial.
B. Ela é uma insulina "sem pico".
C. A longa duração de atividade se deve à lenta dissociação da albumina.
D. Ela não deve ser usada em regime com *insulina lispro* ou *glulisina*.
E. Ela pode ser administrada por via IV em casos de emergência.

Resposta correta = B. A *insulina glargina* tem efeito hipoglicêmico prolongado e relativamente baixo. Por isso, é usada para o controle da glicemia basal, não pós-prandial. A duração prolongada deve-se ao pH baixo, que leva à precipitação no local de injeção e à consequente ação prolongada. A *insulina glargina* é usada com frequência para o controle basal em um regime em que a *insulina lispro*, a *glulisina* ou o *asparto* são usados para controlar a glicose na hora das refeições. (Nota: a *glargina* não deve ser associada com outras insulinas na mesma seringa, pois pode alterar as propriedades farmacodinâmicas da medicação.)

25.2 Um paciente com DM2 apresenta glicemia de 400 mg/dL no dia de sua visita ao consultório. O clínico deseja administrar alguma insulina para baixar a glicemia antes que o paciente deixe o consultório. Qual das seguintes deve reduzir a glicemia do modo mais rápido?

A. *Insulina asparte.*
B. *Insulina glargina.*
C. *Insulina NPH.*
D. *Insulina regular.*

Resposta correta = A. A *insulina asparte* é uma insulina de ação rápida cuja ação se inicia ente 15 a 20 minutos. A *insulina glargina* é uma insulina de longa ação usada para controle basal. A *insulina NPH* é uma insulina de ação intermediária usada para controle basal. Ainda que a *insulina regular* possa ser usada para baixar a glicemia, seu início não é tão rápido como o da *insulina asparte*. O início da *insulina regular* é entre 30 e 60 minutos.

25.3 Qual das seguintes classes de antidiabéticos orais está pareada mais apropriadamente com seu mecanismo de ação primário?

A. Inibidor da DPP-4 – inibe a hidrólise de carboidratos complexos.
B. Glinida – aumenta a sensibilidade à insulina.
C. Sulfonilureia – aumenta a secreção de insulina
D. TZD – diminui a gliconeogênese hepática.

Resposta correta = C. As sulfonilureias atuam primariamente aumentando a secreção de insulina, estimulando as células β do pâncreas. Os inibidores da DPP-4 atuam inibindo a hidrólise das incretinas, aumentando, assim, a secreção pós-prandial de insulina, diminuindo o glucagon pós-prandial, etc. As glinidas atuam primariamente aumentando a secreção de insulina. Os TZDs atuam primariamente aumentando a sensibilidade à insulina.

25.4 Qual das seguintes afirmativas é característica da *metformina*?

A. A *metformina* é inadequada para o tratamento inicial do DM2.
B. A *metformina* diminui a produção de glicose hepática.
C. A *metformina* sofre biotransformação significativa pelo sistema CYP450.
D. A *metformina* não deve ser associada com sulfonilureias ou *insulina*.
E. O aumento de massa corporal é um efeito adverso comum.

Resposta correta = B. A *metformina* age inibindo a gliconeogênese hepática. É o fármaco inicial preferencial para o tratamento do DM2. A *metformina* não é biotransformada. Ela pode ser associada com sulfonilureias, *insulina* ou TZDs. Diferentemente das sulfonilureias e da *insulina*, o aumento de massa corporal não é um efeito adverso e, de fato, alguns pacientes até perdem peso devido aos efeitos adversos GI.

25.5 Qual das seguintes alternativas é o fármaco de uso oral mais adequado para o tratamento inicial do DM2 em pacientes sem outras comorbidades?

A. *Glipizida.*
B. *Insulina.*
C. *Metformina.*
D. *Pioglitazona.*

Resposta correta = C. A *metformina* é o fármaco inicial preferido para o tratamento do DM2. Ver Figura 25.14.

25.6 Uma mulher de 64 anos com anamnese de DM2 foi diagnosticada com insuficiência cardíaca. Qual dos seguintes fármacos será a PIOR escolha para controlar seu diabetes?

A. *Exenatida.*
B. *Glibenclamida.*
C. *Nateglinida.*
D. *Pioglitazona.*
E. *Sitagliptina.*

Resposta correta = D. As TZDs (*pioglitazona* e *rosiglitazona*) podem reter líquidos e agravar a insuficiência cardíaca. Devem ser usadas com cautela e em dosagem reduzida em pacientes com essa condição (se é que devem ser prescritas nesses casos). *Exenatida*, *glibenclamida*, *nateglinida* e *sitagliptina* não têm restrições para uso em pacientes com insuficiência cardíaca.

booksmedicos.org

25.7 Um homem de 69 anos apresenta-se com DM2 e doença renal crônica avançada. Qual dos seguintes antidiabéticos é contraindicado para esse paciente?

A. *Glipizida.*
B. *Insulina lispro.*
C. *Metformina.*
D. *Saxagliptina.*

Resposta correta = C. A *metformina* não deve ser usada em pacientes com doença renal devido à possibilidade de acidose lática. A *glipizida* pode ser usada com segurança em pacientes com depuração de creatinina de apenas 10 mL/min. A *insulina* não é contraindicada na disfunção renal, embora a dosagem precise ser ajustada. Ainda que a dosagem do inibidor da DPP-4 *saxagliptina* possa necessitar ser diminuída na disfunção renal, ela não é contraindicada.

25.8 Qual dos seguintes antidiabéticos apresenta MENOS chance de causar aumento de massa corporal?

A. *Glimepirida.*
B. *Liraglutida.*
C. *Pioglitazona.*
D. *Repaglinida.*
E. *Insulina glulisina.*

Resposta correta = B. Os incretinomiméticos geralmente estão associados com perda de massa corporal devido ao seu efeito de aumentar a saciedade. Os demais antidiabéticos citados são associados com aumento de peso.

25.9 Um paciente com DM2 está tomando *metformina*. A glicemia de jejum está normal, mas a pós-prandial está descontrolada. Todos os seguintes fármacos são apropriados para acrescentar à *metformina* para regularizar a glicemia pós-prandial, EXCETO:

A. *Acarbose.*
B. *Exenatida.*
C. *Insulina asparte.*
D. *Pranlintida.*

Resposta correta = D. Embora todos esses antidiabéticos visem à glicemia pós-prandial, a *pranlintida* só deve ser usada em conjunto com a *insulina* da hora da refeição. Como o paciente não está tomando *insulina*, a *pranlintida* não é indicada.

25.10 Qual dos seguintes antidiabéticos está pareado apropriadamente com um efeito adverso associado a seu uso?

A. *Canagliflozina* – acidose lática.
B. *Metformina* – infecções do trato urinário.
C. *Nateglinida* – insuficiência cardíaca.
D. *Liraglutida* – pancreatite.

Resposta correta = D. Os incretinomiméticos estão associados com o risco de pancreatites. A acidose lática é rara, mas é um grave efeito adverso da *metformina* (não da *canagliflozina*). Os efeitos adversos da *canagliflozina* são infecções micóticas genitais, infecções do trato urinário e frequência urinária. A *nateglinida* pode causar hipoglicemia, mas não está associada com insuficiência cardíaca. Os TZDs estão associados com insuficiência cardíaca.

booksmedicos.org

# Estrogênios e androgênios

# 26

Karen Whalen

## I. RESUMO

Os hormônios sexuais produzidos pelas gônadas são necessários para a concepção, a maturação embrionária e o desenvolvimento das características sexuais secundárias na puberdade. Os hormônios gonadais são usados terapeuticamente nos tratamentos de reposição, para contracepção e controle dos sintomas da menopausa. Vários antagonistas são eficazes na quimioterapia do câncer. Todos os hormônios gonadais são sintetizados do precursor, colesterol, em uma série de etapas que inclui o encurtamento da cadeia lateral hidrocarbonada e a hidroxilação do núcleo esteroide. A aromatização é a última etapa da síntese de estrogênio. A Figura 26.1 enumera os fármacos discutidos neste capítulo.

## II. ESTROGÊNIOS

O *estradiol*, também conhecido por *17 β-estradiol*, é o estrogênio mais potente produzido e secretado pelo ovário. Ele é o principal estrogênio na mulher antes da menopausa. *Estrona* é um metabólito do *estradiol* que tem aproximadamente um terço da potência estrogênica do *estradiol*. A *estrona* é o estrogênio circulante primário depois da menopausa e é formado principalmente pela conversão de androstenediona nos tecidos periféricos. O *estriol* é outro metabólito do *estradiol* e é significativamente menos potente. Ele está presente em quantidade significativa durante a gestação, porque é o principal estrogênio produzido pela placenta. Uma preparação de estrogênios conjugados contendo ésteres de sulfato de *estrona* e *equilina* (obtidos da urina de éguas prenhas) é usada por via oral para os tratamentos de reposição hormonal. Estrogênios conjugados de origem vegetal também estão disponíveis. Estrogênios sintéticos, como o *etinilestradiol*, sofrem menos biotransformação de primeira passagem do que os esteroides naturais e, assim, são eficazes quando administrados por via oral em doses menores. Compostos não esteroidais que se ligam ao receptor de estrogênio e exercem um efeito estrogênico ou antiestrogênico nos tecidos-alvo são denominados moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs). Incluem-se o *tamoxifeno* e o *raloxifeno*, entre outros.

| ESTROGÊNIOS |
|---|
| *Estradiol* |
| *Estrona* |
| *Etinilestradiol* |
| *Mestranol + noretisterona (noretindrona)* |
| **MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIOS (MSRE)** |
| *Clomifeno* |
| *Ospemifeno* |
| *Raloxifeno* |
| *Tamoxifeno* |
| *Toremifeno* |
| **PROGESTOGÊNIOS** |
| *Acetato de noretisterona* |
| *Desogestrel* |
| *Dienogest (+ valerato de etinilestradiol)* |
| *Drospirenona (+ etinilestradiol)* |
| *Etonogestrel (+ etinilestradiol)* |
| *Etonogestrel (subdermal)* |
| *Levonorgestrel* |
| *Medroxiprogesterona* |
| *Norelgestromina (+ etinilestradiol)* |
| *Noretisterona (noretindrona)* |
| *Norgestimato* |
| *Norgestrel (+ etinilestradiol)* |
| *Progesterona* |
| **AGONISTA/ANTAGONISTA DA PROGESTERONA** |
| *Acetato de ulipristal* |

**Figura 26.1**

Resumo dos hormônios sexuais. *(Continua)*

booksmedicos.org

| ANTAGONISTA DA PROGESTERONA |
|---|
| *Mifepristona* |
| **ANDROGÊNIOS** |
| *Cipionato de testosterona* |
| *Danazol* |
| *Enantato de testosterona* |
| *Fluoximesterona* |
| *Metiltestosterona* |
| *Oxandrolona* |
| *Oximetolona* |
| *Testosterona* |
| **ANTIANDROGÊNIOS** |
| *Bicalutamida* |
| *Dutasterida* |
| *Enzalutamida* |
| *Finasterida* |
| *Flutamida* |
| *Nilutamida* |

**Figura 26.1** *(Continuação)*
Resumo dos hormônios sexuais.

## A. Mecanismo de ação

Após dissociação do seu local de ligação na albumina ou globulina ligadora de hormônio sexual no plasma, os hormônios esteroides difundem-se através da membrana celular e se ligam com alta afinidade a proteínas receptoras nucleares específicas (Fig. 26.2). O complexo receptor-esteroide ativado interage com a cromatina nuclear para dar início à síntese RNA hormônio-específico. Isso resulta na síntese de proteínas específicas que medeiam inúmeras funções fisiológicas. (Nota: o hormônio esteroide pode evocar a síntese de diferentes espécies de RNA em diversos tecidos-alvo e, por isso, é receptor e tecido-específico.) Outras vias que exigem esses hormônios e geram respostas mais rápidas foram identificadas. Por exemplo, a ativação de um receptor de estrogênio na membrana das células hipotalâmicas está acoplada à proteína G, iniciando, dessa forma, uma cascata de eventos via segundo mensageiro. Além disso, ocorre dilatação das artérias coronárias mediada por estrogênio pelo aumento da formação e liberação de óxido nítrico e prostaciclina nas células endoteliais.

## B. Usos terapêuticos

Os estrogênios são mais frequentemente usados para contracepção e tratamento hormonal (TH) pós-menopausa. Os estrogênios já foram amplamente usados para prevenção da osteoporose, mas as normas atuais recomendam o uso de outros tratamentos, como o *alendronato* (ver Cap. 35). Os estrogênios também são usados no tratamento de reposição em pacientes pré-menopáusicas com deficiência desse hormônio. Tal deficiência pode ser resultado do mau funcionamento dos ovários (hipogonadismo), da menopausa prematura ou da menopausa cirúrgica.

1. **Tratamento hormonal pós-menopausa:** A indicação primária do tratamento com estrogênios são os sintomas da menopausa, como a instabilidade vasomotora (p. ex., os fogachos) e a atrofia vaginal (Fig. 26.3). Para mulheres com útero intacto, sempre se inclui uma progestina com o tratamento estrogênico, pois a associação reduz

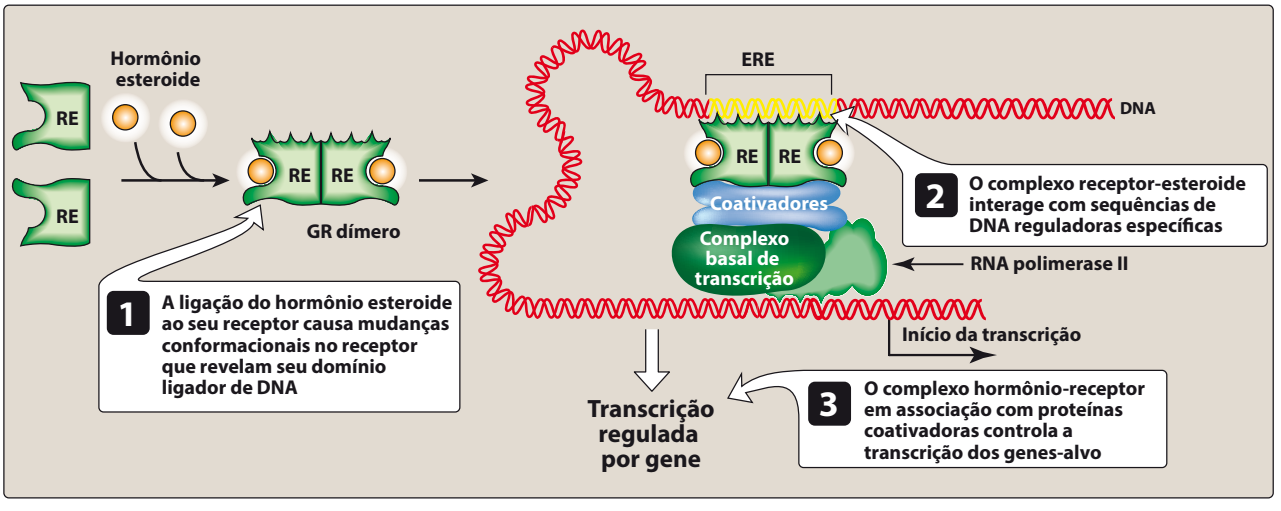



**Figura 26.2**
Regulação da transcrição por receptores intracelulares de hormônios esteroides.
ERE, elemento de resposta ao estrogênio; RE, receptor de estrogênio.

booksmedicos.org

o risco de carcinomas endometriais que estão associados ao estrogênio sem oposição. Para mulheres que foram histerectomizadas, recomenda-se tratamento estrogênico sem oposição, pois as progestinas podem alterar de forma desfavorável os efeitos benéficos do estrogênio nas variáveis lipídicas. (Nota: a quantidade de estrogênio usada no tratamento de reposição é substancialmente menor do que as doses usadas na contracepção oral. Assim, os efeitos adversos da reposição de estrogênio tendem a ser menos pronunciados do que os observados em mulheres que estão usando estrogênios com propósitos contraceptivos.) A administração de *estradiol* por adesivos transdérmicos também é eficaz no tratamento dos sintomas da pós-menopausa. Devido às recentes preocupações com os riscos do TH (aumento de eventos cardiovasculares e câncer de mama), ele deve ser prescrito na menor dosagem eficaz e pelo menor tempo possível para aliviar os sintomas da menopausa. Mulheres que apresentam somente sintomas urogenitais, como atrofia vaginal, devem ser tratadas com estrogênio por via vaginal, e não sistêmico.

2. **Contracepção:** A associação de estrogênio com progesterona oferece uma contracepção eficaz por via oral, transdérmica ou vaginal.

3. **Outros usos:** O tratamento estrogênico mimetiza o padrão cíclico natural e, geralmente em combinação com progestogênio, é instituído para estimular o desenvolvimento das características sexuais secundárias na mulher jovem com hipogonadismo primário. Após completar o crescimento, é necessário continuar o tratamento. De modo similar, o tratamento de reposição com estrogênio e progestogênio é usado para mulheres que têm menopausa prematura ou insuficiência ovariana prematura.

## C. Farmacocinética

1. **Estrogênios de ocorrência natural:** Esses fármacos e seus derivados esterificados ou conjugados são facilmente absorvidos através do trato gastrintestinal (TGI), da pele e das membranas mucosas. Por via oral, o *estradiol* é rapidamente biotransformado (e parcialmente inativado) pelas enzimas microssomais do fígado. *Estradiol* micronizado está disponível e tem maior biodisponibilidade. Embora exista alguma biotransformação de primeira passagem, ela não é suficiente para diminuir a eficácia quando o fármaco é usado por via oral.

2. **Análogos estrogênicos sintéticos:** Esses fármacos, como o *etinilestradiol*, o *mestranol* e o *valerato de estradiol*, são bem absorvidos após administração oral. O *mestranol* é rapidamente desmetilado a *etinilestradiol*, que é biotransformado mais lentamente do que os estrogênios naturais pelo fígado e pelos tecidos periféricos. O *valerato de estradiol* é rapidamente clivado a *estradiol* e ácido valérico. Sendo lipossolúveis, esses compostos são armazenados no tecido adiposo, de onde podem ser liberados lentamente. Por isso, os análogos sintéticos dos estrogênios têm ação prolongada e maior potência quando comparados com os estrogênios naturais.

3. **Biotransformação:** Os estrogênios são transportados no sangue ligados à albumina sérica ou à globulina ligadora de hormônio

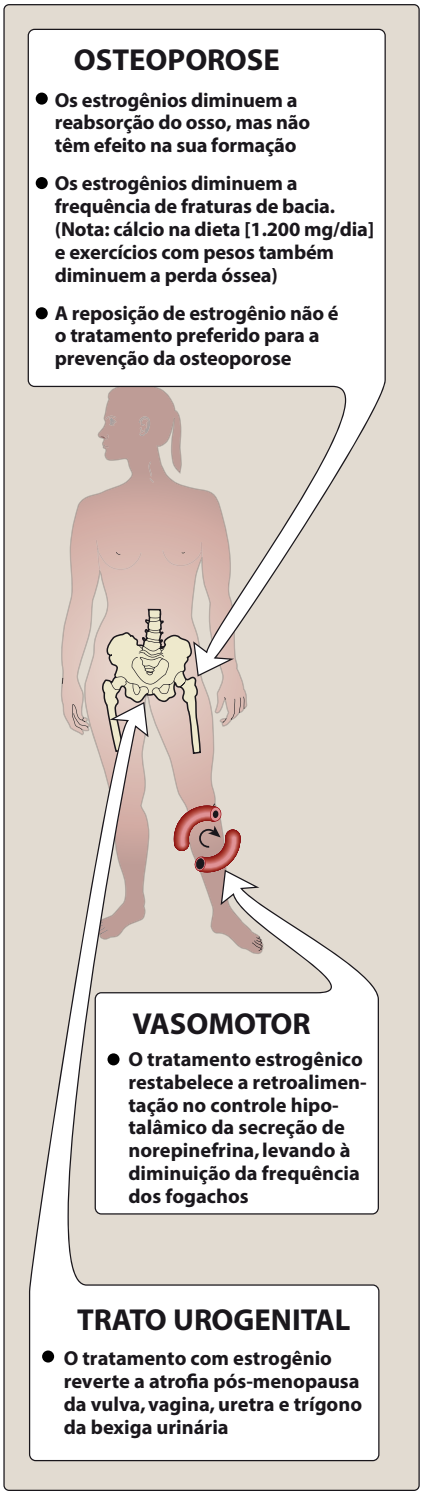



**Figura 26.3**
Vantagens associadas à reposição de estrogênio pós-menopausa.

booksmedicos.org

sexual. Como mencionado, a biodisponibilidade do estrogênio tomado por via oral é baixa devido à biotransformação de primeira passagem. Para reduzir essa biotransformação, o estrogênio deve ser administrado por via transdérmica (adesivo, gel e emulsão tópica ou *spray*), intravaginal (óvulo, creme ou anel) ou injeção. Os estrogênios são hidroxilados no fígado a derivados que são subsequentemente glicuronizados ou sulfatados. O fármaco original e seus metabólitos sofrem excreção pela bile e podem ser reabsorvidos por meio da circulação entero-hepática. Os produtos inativos são excretados na urina.

### D. Efeitos adversos

Náuseas e sensibilidade nas mamas são os efeitos adversos mais comuns do tratamento estrogênico. Além disso, o tratamento estrogênico aumenta o risco de eventos tromboembólicos, endometrial, infarto do miocárdio e câncer de mama. (Nota: o aumento do risco de câncer endometrial pode ser neutralizado incluindo um progestogênio no tratamento.) Outros efeitos do tratamento estrogênico são apresentados na Figura 26.4.

## III. MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

Os MSREs são uma classe de compostos relacionados com estrogênio que têm agonismo ou antagonismo seletivo nos receptores estrogênicos, dependendo do tipo de tecido. Esta categoria inclui *tamoxifeno*, *toremifeno*, *raloxifeno*, *clomifeno* e *ospemifeno*.

### A. Mecanismo de ação

*Tamoxifeno*, *toremifeno* e *raloxifeno* competem com o estrogênio pela ligação ao receptor de estrogênio no tecido mamário. (Nota: o crescimento normal da mama é estimulado pelos estrogênios. Por isso, alguns tumores de mama regridem com o tratamento com esses fármacos.) Além disso, o *raloxifeno* atua como agonista estrogênico nos ossos,

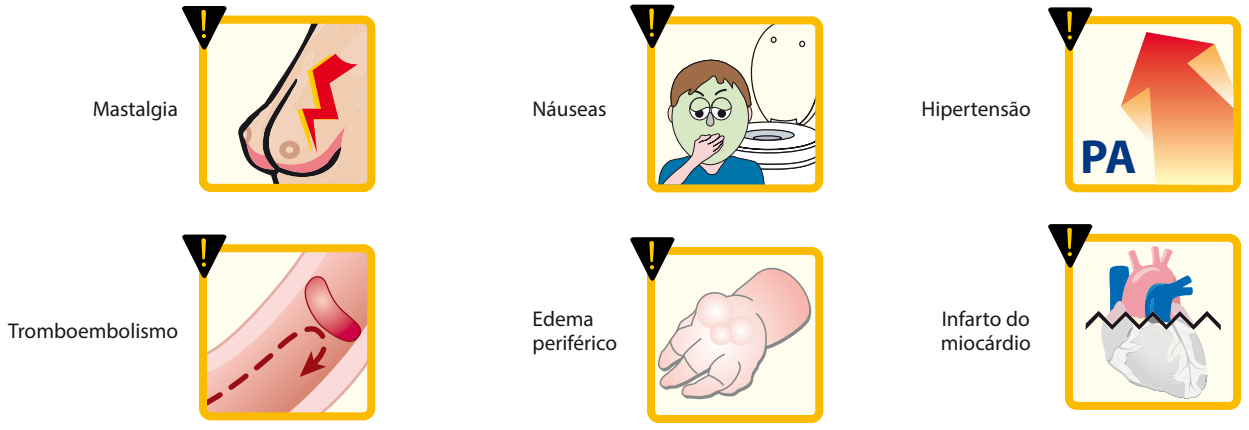



**Figura 26.4**

Alguns efeitos adversos associados ao tratamento estrogênico.
PA, pressão arterial.

booksmedicos.org

diminuindo a reabsorção óssea, aumentando a densidade óssea e diminuindo as fraturas vertebrais (Fig. 26.5). Diferentemente do estrogênio e do *tamoxifeno,* o *raloxifeno* não tem atividade agonista apreciável no receptor estrogênico do endométrio e, por isso, não predispõe ao câncer endometrial. O *raloxifeno* também diminui a concentração sérica de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL). O *clomifeno* atua como agonista estrogênico parcial e interfere com a retroalimentação negativa dos estrogênios no hipotálamo. Esse efeito aumenta a secreção do hormônio liberador de gonadotropina e gonadotropinas, estimulando, assim, a ovulação.

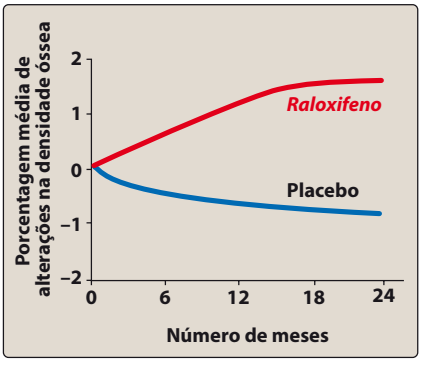



**Figura 26.5**
A densidade dos ossos da bacia aumenta com o *raloxifeno* na mulher na pós-menopausa.

## B. Usos terapêuticos

O *tamoxifeno* é usado atualmente no tratamento do câncer de mama metastático ou como medicação adjuvante após mastectomia ou radiação contra câncer de mama. *Tamoxifeno* e *raloxifeno* podem ser usados profilaticamente para diminuir o risco de câncer de mama em pacientes de alto risco. O *raloxifeno* também está aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose na mulher após a menopausa. O *clomifeno* é útil para o tratamento da infertilidade associada com ciclos anovulatórios. O *ospemifeno* é indicado para o tratamento da dispareunia (intercurso sexual doloroso) relacionado com a menopausa.

## C. Farmacocinética

Os MSREs são rapidamente absorvidos após administração oral. O *tamoxifeno* é extensamente biotransformado pelas isoenzimas CYP450, incluindo a formação de metabólitos ativos pelas isoenzimas CYP3A4/5 e CYP2D6. (Nota: pacientes com polimorfismo genético na CYP2D6 podem produzir menos metabólitos ativos, resultando em menor atividade do *tamoxifeno*.) O *raloxifeno* é rapidamente convertido a conjugados glicuronídeos por meio de biotransformação de primeira passagem. Esses fármacos têm ciclo entero-hepático, e a via primária de excreção é através da bile para as fezes.

## D. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes do *tamoxifeno* e do *toremifeno* são fogachos e náuseas. Devido a sua atividade estrogênica no endométrio, foram relatadas hiperplasia e malignidades no tratamento com *tamoxifeno*. Isso levou à recomendação de limitar o tempo do tratamento em algumas indicações. Como o *tamoxifeno* é biotransformado por várias isoenzimas CYP450, ele está sujeito a várias interações. (Nota: o *tamoxifeno* também é inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína P.) Alguns inibidores da CYP450 podem impedir a formação dos metabólitos ativos do *tamoxifeno* e possivelmente diminuir sua eficácia (p. ex., *amiodarona*, *haloperidol*, *risperidona*). Fogachos e cãibras nas pernas são efeitos adversos comuns com *raloxifeno*. Além disso, há aumento do risco de trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e trombose na veia retinal. Mulheres com anamnese de eventos tromboembólicos passados ou ativos não devem tomar o fármaco. A *colestiramina* pode diminuir significativamente a absorção de *raloxifeno*, e o uso concomitante deve ser evitado. Os efeitos adversos do *clomifeno* são relacionados com a dosagem e incluem cefaleia, náuseas, fogachos, distúrbios visuais e crescimento ovariano. O uso de *clomifeno* aumenta o risco de partos múltiplos (duplos ou triplos).

booksmedicos.org

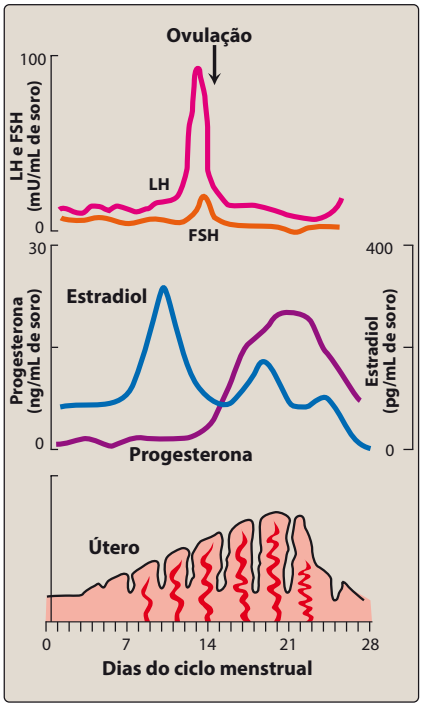



**Figura 26.6**

Ciclo menstrual com níveis plasmáticos de hormônios hipofisários e ovarianos e uma representação esquemática das alterações na morfologia do endométrio.
FSL, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

## IV. PROGESTOGÊNIOS

A *progesterona*, o progestogênio natural, é produzida em resposta ao hormônio luteinizante (LH) tanto em mulheres (secretado pelo corpo lúteo, primariamente durante a segunda metade do ciclo menstrual, e pela placenta) como em homens (secretado pelos testículos). Ela também é sintetizada pela suprarrenal nos dois sexos.

### A. Mecanismo de ação

Os progestogênios exercem seu mecanismo de ação de forma análoga à de outros hormônios esteroides. Nas mulheres, a *progesterona* promove o desenvolvimento de um endométrio secretor que pode acomodar a implantação do embrião em formação. Os elevados níveis de *progesterona* que são liberados durante a segunda metade do ciclo menstrual (a fase lútea) inibem a produção de gonadotropinas e, assim, evitam ovulações adicionais. Se ocorrer concepção, a *progesterona* continua sendo secretada, mantendo o endométrio em estado favorável para a continuação da gestação e reduzindo as contrações uterinas. Se a concepção não acontece, a *progesterona* liberada pelo corpo lúteo cessa abruptamente. Essa queda estimula o início da menstruação. A Figura 26.6 resume os hormônios produzidos durante o ciclo menstrual.

### B. Usos terapêuticos

Os principais usos clínicos de progestogênios são a contracepção e o tratamento de deficiência hormonal. Para a contracepção, eles são usados em combinação com estrogênios. A *progesterona* não é muito usada como contraceptivo devido ao seu rápido metabolismo, resultando em baixa biodisponibilidade. Os progestogênios sintéticos (isto é, progestinas) usados em contracepção são mais estáveis à biotransformação de primeira passagem, permitindo doses mais baixas quando administrados por via oral. O grupo inclui *desogestrel*, *dienogeste*, *drospirenona*, *levonorgestrel*, *noretisterona*, *acetato de noretisterona*, *norgestimato* e *norgestrel*. O *acetato de medroxiprogesterona* é um contraceptivo injetável, e sua forma oral é um componente progestogênio comum do TH pós-menopausa. Os progestogênios também são usados para o controle do sangramento uterino disfuncional, para o tratamento da dismenorreia, para o controle da endometriose e para o tratamento da infertilidade.

### C. Farmacocinética

Uma preparação micronizada de *progesterona* é rapidamente absorvida após administração oral. Ela tem uma meia-vida curta no plasma e é quase completamente metabolizada pelo fígado. O metabólito glicuronizado é excretado primariamente pelos rins. Os progestogênios sintéticos são biotransformados mais lentamente. O *acetato de medroxiprogesterona* tem meia-vida de 30 dias. Injetado por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), sua meia-vida é de cerca de 40-50 dias e assegura atividade contraceptiva por cerca de 3 meses. Outras progestinas têm meias-vidas de 1 a 3 dias, permitindo dosificação única por dia.

### D. Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos associados ao uso das progestinas são cefaleia, depressão, aumento de massa corporal e alterações na libido (Fig. 26.7). Progestinas derivadas da 19-nortistosterona (p. ex., *noretisterona*, *acetato de noretisterona*, *norgestrel*, *levonorgestrel*) têm alguma

booksmedicos.org

atividade androgênica, devido à similaridade estrutural com a *testosterona*, e podem causar acne e hirsutismo. Progestogênios menos androgênicos, como *norgestimato* e *drospirenona*, podem ser preferidos em mulheres com acne. A *drospirenona* pode aumentar o potássio sérico por efeito antimineralocorticoide, e seu uso concomitante com outros fármacos que aumentam o potássio (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina) aumenta o risco de hiperpotassemia.

### E. Antiprogestinas

A *mefipristona* (também denominada RU-486) é um antagonista da *progesterona* com atividade agonista parcial. Sua administração em mulheres no início da gestação geralmente resulta em aborto do feto devido à interferência na *progesterona* necessária para manter a gestação. A *mifepristona* em geral é combinada com *misoprostol*, um análogo de prostaglandina (administrado por via oral ou intravaginal), para induzir contrações uterinas. O principal efeito adverso é o sangramento uterino significativo e a possibilidade de aborto incompleto.

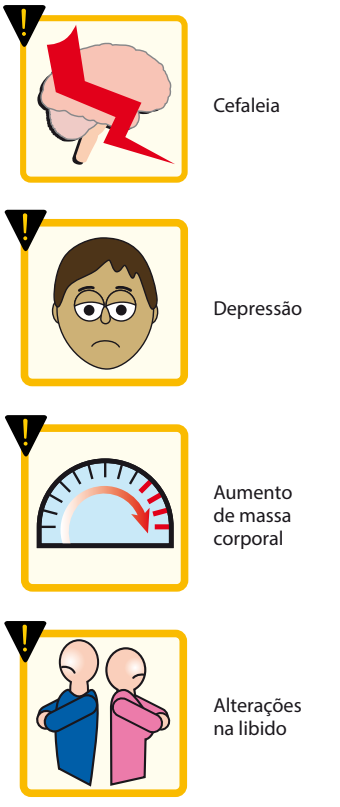



**Figura 26.7**
Alguns efeitos adversos associados ao tratamento com progestinas.

## V. CONTRACEPTIVOS

Atualmente, a interferência com a ovulação é a intervenção farmacológica mais comum para evitar a gravidez. A Figura 26.8 apresenta a frequência de uso de vários métodos de contracepção, hormonais e não hormonais.

### A. Principais classes de contraceptivos

1. **Associação de contraceptivos orais:** Produtos contendo uma associação de um estrogênio e uma progestina são os tipos mais

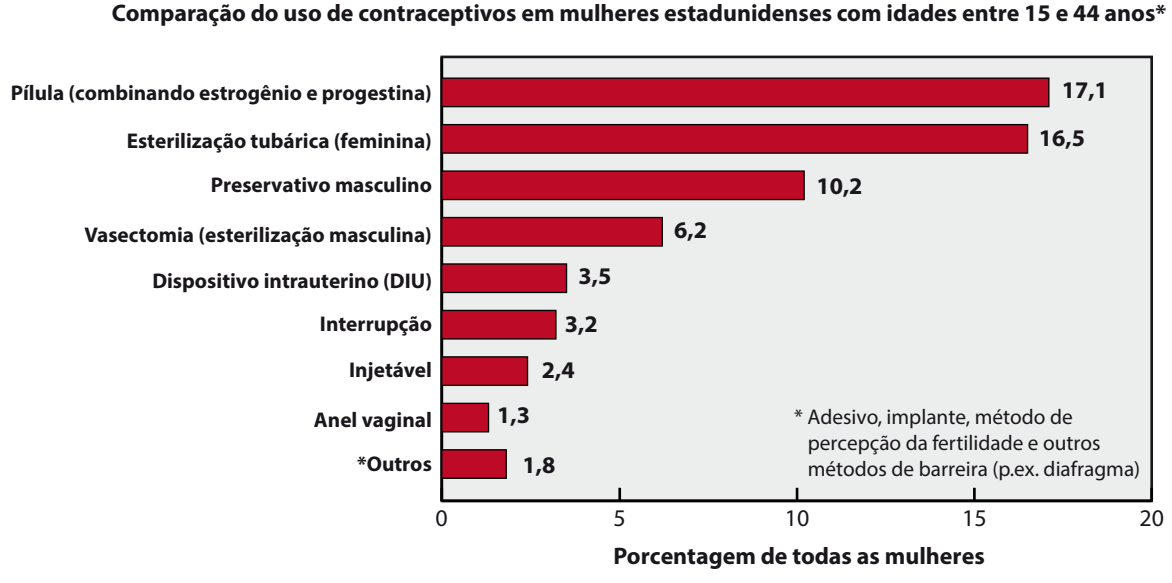



**Figura 26.8**
Comparação dos usos contraceptivos em mulheres dos EUA com idades entre 15 e 44 anos.
*N. de R.T. A distribuição é diferente no Brasil, variando entre uma região e outra (ver http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000300002, capturado em 09/03/2016).

booksmedicos.org

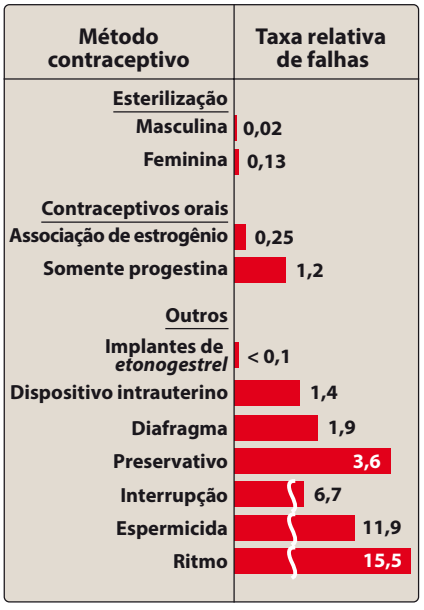



**Figura 26.9**
Comparação das taxas de falha de vários métodos de contracepção. As barras mais longas indicam maiores taxas de falha, ou seja, mais gestações.

comuns de contraceptivos orais. A associação monofásica contém uma dose constante de estrogênio e progestogênio administrada durante 21 e 24 dias. Produtos contraceptivos orais trifásicos tentam mimetizar o ciclo natural feminino, e a maioria tem uma dose constante de estrogênio com doses crescentes de progestina administradas por três períodos sucessivos de 7 dias. (Nota: a combinação de *valerato de estradiol* e *dienogeste* está disponível como contraceptivo oral de quatro fases.) Na maioria dos contraceptivos orais, as pílulas ativas são tomadas por 21 a 24 dias, seguidos de 4 a 7 dias de placebo, para um regime total de 28 dias. Ocorre sangramento durante o intervalo sem hormônio (placebo). (Nota: o estrogênio mais comum presente nas pílulas associadas é o etinilestradiol. As progestinas mais comuns são *noretisterona*, *acetato de noretisterona*, *levonorgestrel*, *desogestrel*, *norgestimato* e *drospirenona*.) Essas preparações são altamente eficazes em obter contracepção (Fig. 26.9). O uso de contracepção de ciclo longo (84 comprimidos ativos seguido de 7 dias de placebo) resulta em menos sangramento de retirada. Também há disponível um contraceptivo oral contínuo (os comprimidos ativos são tomados todos os dias).

2. **Adesivo transdérmico:** Uma alternativa ao contraceptivo combinado oral é o adesivo transdérmico contendo *etinilestradiol* e o progestogênio *norelgestromina*. Um adesivo contraceptivo é aplicado a cada semana, durante 3 semanas, no abdome, no torso superior ou nas nádegas. Nenhum adesivo é usado na quarta semana, e ocorre o sangramento de retirada. O adesivo transdérmico tem eficácia comparável à dos contraceptivos orais, mas é menos eficaz em mulheres com massa acima de 90 kg. As contraindicações e os efeitos adversos são similares aos dos contraceptivos orais. Com o adesivo, a exposição total ao estrogênio pode ser significativamente maior do que a obtida com os contraceptivos orais. A maior exposição ao estrogênio pode aumentar o risco de eventos adversos, como tromboembolismo.

3. **Anéis vaginais:** Uma opção contraceptiva adicional é o anel vaginal contendo *etinilestradiol* e *etonogestrel*. O anel é inserido na vagina e permanece por 3 semanas, quando é removido. Nenhum anel é usado na quarta semana, e ocorre o sangramento de retirada. O anel contraceptivo vaginal tem eficácia, contraindicações e efeitos adversos similares aos dos contraceptivos orais.

4. **Pílulas apenas de progestinas:** Produtos que contêm apenas progestina, geralmente *noretisterona* (denominados "minipílula"), são tomados diariamente em esquema contínuo. As pílulas só com progestina dão uma dosagem contínua baixa do fármaco. Essas preparações são menos eficazes do que as formas combinadas (Fig. 26.9) e podem produzir ciclos menstruais irregulares com maior frequência. Os comprimidos só com progestina podem ser usados por pacientes que estão amamentando (diferentemente dos estrogênios, os progestogênios não têm efeitos na produção de leite), que são intolerantes ao estrogênio, que são fumantes ou que têm outras contraindicações aos estrogênios.

5. **Progestogênio injetável:** O *acetato de medroxiprogesterona* é um contraceptivo administrado via injeção IM ou SC a cada 3 meses. O

booksmedicos.org

aumento de massa corporal é um efeito adverso comum. Como este fármaco causa níveis altos e prolongados de progestina, várias mulheres apresentam amenorreia com seu uso. Além disso, o retorno da fertilidade pode demorar vários meses após sua descontinuação. O *acetato de medroxiprogesterona* pode contribuir para a perda óssea e predispor as pacientes a osteoporose e/ou fraturas. Por isso, o fármaco não deve ser continuado por mais de 2 anos, a menos que a paciente seja incapaz de tolerar outra opção contraceptiva.

6. **Implantes de progestina:** Após colocação subdermal, o implante de *etonogestrel* proporciona contracepção por cerca de 3 anos. O implante é praticamente tão confiável quanto a castração, e o efeito é totalmente reversível quando removido cirurgicamente. O principal efeito adverso do implante é o sangramento menstrual irregular e a cefaleia. O implante de *etonogestrel* não foi estudado em mulheres que pesam mais de 130% da massa corporal ideal e pode ser menos eficaz nessa população.

7. **Dispositivo intrauterino com progestogênio:** O sistema intrauterino de liberação de *levonorgestrel* constitui um método altamente eficaz de contracepção por 3 a 5 anos, dependendo do sistema. Ele constitui um método contraceptivo para mulheres que desejam um efeito de longa duração e para aquelas que têm contraindicações ao uso de estrogênio. O método deve ser evitado em pacientes com doença inflamatória pélvica ou anamnese de gestação ectópica.

8. **Contracepção pós-coital:** A contracepção de emergência ou pós-coito reduz de 0,2 a 3% a probabilidade de gestação depois de um episódio de coito sem proteção (Fig. 26.10). A contracepção de emergência usa dosagens elevadas de *levonorgestrel* (preferido) ou dosagens altas de *etinilestradiol* + *levonorgestrel*. Para eficácia máxima, a contracepção de emergência deve ser feita logo que possível após a relação sexual desprotegida, preferencialmente dentro de 72 horas. O regime contraceptivo de emergência só com progestogênio é mais bem tolerado, em geral, do que o regime combinado estrogênio-progestina. Uma contracepção de emergência alternativa é o agonista/antagonista da progesterona *ulipristal*. Ele é indicado para contracepção de emergência dentro de 5 dias depois do coito.

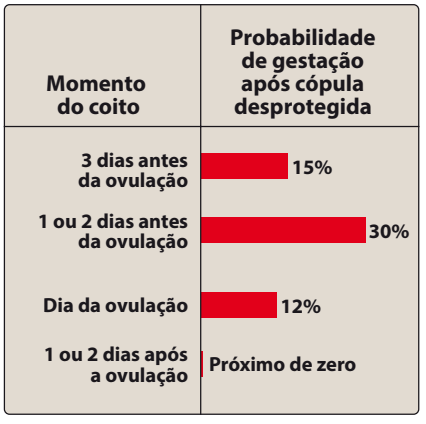



**Figura 26.10**

Risco de gestação após relação sexual desprotegida entre casais jovens na faixa dos 20 anos.

## B. Mecanismo de ação

O estrogênio executa a retroalimentação negativa na liberação do LH e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise, evitando, assim, a ovulação. A progestina espessa o muco cervical, dificultando o deslocamento dos espermatozoides. A retirada do progestogênio estimula o sangramento menstrual durante a semana com placebo.

## C. Efeitos adversos

A incidência de efeitos adversos com os contraceptivos orais é determinada pelo composto específico e a associação usada. Os efeitos adversos mais comuns dos estrogênios são ingurgitamento das mamas, retenção de líquidos, cefaleia e náuseas. Pode ocorrer aumento da pressão arterial. As progestinas estão associadas com depressão,

booksmedicos.org

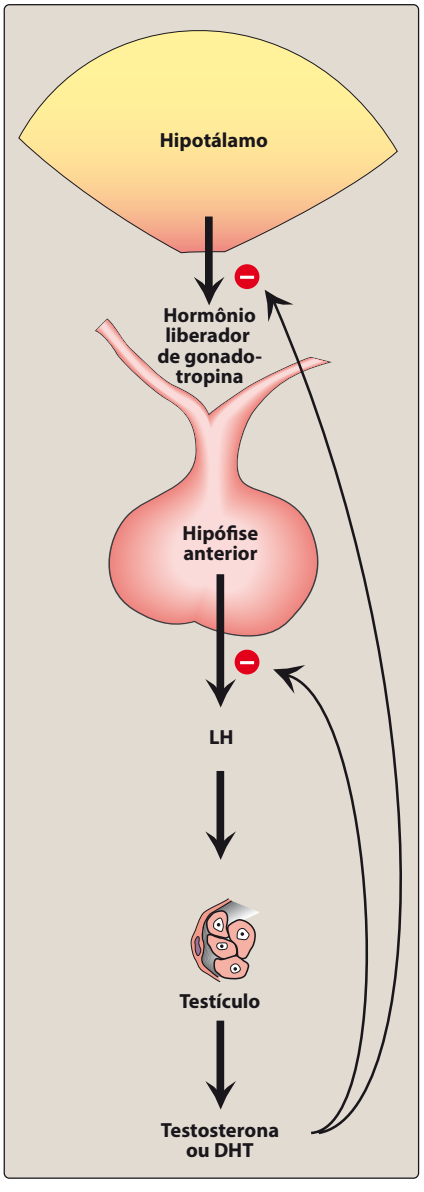



**Figura 26.11**

Regulação da secreção de testosterona.
DHT, 5-α-di-hidrotestosterona; LH, hormônio luteinizante.

mudança no libido, hirsutismo e acne. Embora raros, podem ocorrer com os contraceptivos orais tromboembolismo, tromboflebite, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE). Esses efeitos adversos graves são mais comuns em mulheres acima de 35 anos e fumantes. A incidência de câncer pode aumentar com os anticoncepcionais porque as mulheres provavelmente diminuem o uso de métodos contraceptivos adicionais que diminuem a exposição ao vírus do papiloma humano (o principal fator de risco do câncer cervical). (Nota: os contraceptivos orais diminuem o risco de câncer cervical e ovariano.) Os contraceptivos orais são contraindicados na presença de doença tromboembólica e cerebrovascular, neoplasias estrogênio-dependentes, doença hepática e gestação. Os contraceptivos associados orais não devem ser usados em pacientes com mais de 35 anos de idade e que são fumantes. Os fármacos que induzem isoenzimas CYP3A4 (p. ex., *rifampicina* e *bosentano*) podem reduzir significativamente a eficácia dos contraceptivos. O uso concomitante desses fármacos com contraceptivos orais deve ser evitado, ou deve ser utilizado um método de barreira complementar. Antimicrobianos que alteram a flora gastrintestinal (GI) normal podem reduzir o ciclo entero-hepático dos estrogênios componentes dos contraceptivos orais, diminuindo, assim, sua eficácia. As pacientes devem ser alertadas sobre as possíveis interações entre antimicrobianos e contraceptivos orais juntamente com a necessidade potencial de método contraceptivo alternativo durante a antibioticoterapia.

## VI. ANDROGÊNIOS

Os androgênios são um grupo de esteroides que têm efeitos anabólicos e/ou masculinizantes em homens e mulheres. A *testosterona*, o androgênio mais importante em humanos, é sintetizada pelas células de Leydig nos testículos e, em menor quantidade, por células dos ovários na mulher e pelas glândulas suprarrenais em ambos os sexos. Outros androgênios secretados pelos testículos são a 5-α-di-hidrotestosterona (DHT), a androstenediona e a desihidroepiandrosterona (DHEA) em pequenas quantidades. Em homens adultos, a secreção de *testosterona* pelas células de Leydig é controlada pelo hormônio liberador de gonadotropina do hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar FSH e LH. A *testosterona* ou seu metabólito ativo, DHT, inibem a produção desses hormônios tróficos específicos por retroalimentação negativa e, assim, regulam a produção de *testosterona* (Fig. 26.11). Os androgênios são necessários para 1) maturação normal do homem; 2) produção de sêmen; 3) aumento da síntese de proteína muscular e hemoglobina; e 4) diminuição da reabsorção óssea. Modificações sintéticas na estrutura dos androgênios modificam a solubilidade e a suscetibilidade à hidrólise enzimática, prolongando, assim, a meia-vida dos hormônios; além disso, separam os efeitos anabólicos dos androgênicos.

### A. Mecanismo de ação

Como os estrogênios e as progestinas, os androgênios se ligam a receptores nucleares específicos na célula-alvo. Embora a própria *testosterona* seja o ligante ativo no músculo e no fígado, em outros tecidos ela precisa ser metabolizada a derivados como o DHT. Por exemplo, após difundir-se para as células da próstata, das vesículas seminais, do epidídimo e da pele, a testosterona é convertida pela 5-α-redutase a DHT, que se fixa nos receptores.

booksmedicos.org

## B. Usos terapêuticos

Os esteroides androgênicos são usados para homens com hipogonadismo primário (causado por disfunção testicular) ou hipogonadismo secundário (devido à insuficiência hipotalâmica ou hipofisária). Os esteroides anabólicos podem ser usados para tratar a caquexia crônica associada com o vírus da imunodeficiência humana ou câncer. Um uso não aprovado dos esteroides anabólicos é para aumentar a massa corporal magra, a força muscular e a resistência em atletas e fisiculturistas (ver a seguir). O DHEA (um precursor da testosterona e dos estrogênios) é apresentado como um hormônio antienvelhecimento, bem como "promotor de desempenho". Contudo, não há evidências definitivas de que ele retarde o envelhecimento ou melhore o desempenho em dosagens terapêuticas normais. O *danazol*, um androgênio fraco, é usado no tratamento da endometriose (crescimento ectópico do endométrio) e da doença fibrocística mamária. (Nota: o *danazol* possui também atividade antiestrogênica). Aumento de massa corpórea, acne, diminuição do tamanho dos seios, masculinização da voz, aumento de libido e maior crescimento de pelos são alguns dos efeitos adversos.

## C. Farmacocinética

1. **Testosterona:** Esse fármaco é ineficaz por via oral devido à biotransformação de primeira passagem. Como acontece com os outros esteroides sexuais, a *testosterona* é rapidamente absorvida pelo fígado e por outros tecidos, é metabolizada a compostos relativa ou completamente inativos e primariamente excretada na urina. Os ésteres em C17 da *testosterona* (p. ex., *cipionato* ou *enantato de testosterona*) são administrados por via IM. (Nota: o acréscimo do lipídeo esterificado torna o hormônio mais lipossolúvel, aumentando sua duração de ação.) Adesivos transdérmicos, géis tópicos e comprimidos orais de *testosterona* também estão disponíveis. A Figura 26.12 mostra os níveis séricos de *testosterona* alcançados por uma injeção e pelo adesivo transdérmico em um homem hipogonádico. A *testosterona* e seus ésteres demonstram uma relação 1:1 entre a atividade androgênica e a anabólica.

2. **Derivados da testosterona:** A alquilação na posição 17 da *testosterona* possibilita a administração oral do hormônio. Fármacos como a *fluoximesterona* têm meia-vida mais longa no organismo do que os androgênios naturais. A *fluoximesterona* é eficaz quando usada por via oral e tem uma relação 1:2 entre os efeitos androgênicos e anabólicos. A *oxandrolona* é outro derivado da testosterona ativo por via oral com atividade anabólica de 3 a 13 vezes maior que a *testosterona*. Efeitos adversos hepáticos foram associados com os androgênios 17-alquilados.

## D. Efeitos adversos

1. **Em mulheres:** Os androgênios podem causar masculinização, acne, crescimento de pelos na face, engrossamento da voz, calvície tipo masculina e desenvolvimento muscular excessivo. Podem ocorrer irregularidades menstruais. A *testosterona* não deve ser usada em mulheres grávidas devido à possível virilização do feto de sexo feminino.

2. **Em homens:** O excesso de androgênios pode causar priapismo, impotência, diminuição da espermatogênese e ginecomastia.

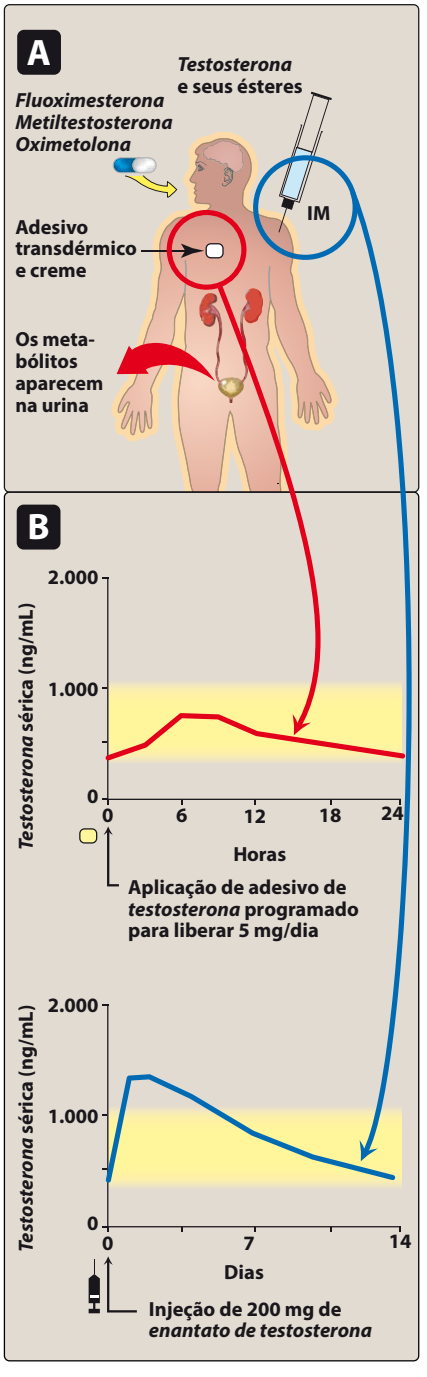



**Figura 26.12**

**A.** Administração e destino dos androgênios. **B.** Concentração de testosterona sérica após administração por injeção ou adesivo transdérmico ao homem hipogonádico. A faixa amarela indica os limites superiores e inferiores da faixa normal.
IM, intramuscular.

booksmedicos.org

Alterações estéticas como as descritas para mulheres também podem ocorrer. Os androgênios também podem estimular o crescimento da próstata.

3. **Em crianças:** Os androgênios podem causar maturação sexual anormal e distúrbios do crescimento resultantes do fechamento prematuro das placas epifisárias.

4. **Efeitos gerais:** Os androgênios podem aumentar a LDL sérica e diminuir o nível sérico de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Não é conhecido se essas alterações no perfil lipídico predispõem os pacientes à doença cardíaca. Os androgênios também podem causar retenção de líquidos, levando ao edema.

5. **Em atletas:** O uso de esteroides anabólicos (p. ex., DHEA) por atletas pode causar o fechamento prematuro das epífises dos ossos longos, o que bloqueia seu crescimento e interrompe seu desenvolvimento. Doses elevadas tomadas pelos atletas jovens podem resultar em redução do tamanho testicular, anormalidades hepáticas, aumento da agressividade (roid rage*), distúrbios do humor e os outros efeitos adversos já descritos.

### E. Antiandrogênios

Antiandrogênios neutralizam a ação hormonal masculina, interferindo na síntese de androgênios ou bloqueando seus receptores. *Finasterida* e *dutasterida* inibem a 5-α-redutase, diminuindo a formação de DHT. Esses fármacos são usados para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata (ver Cap. 32). Antiandrogênios como *flutamida*, *bicalutamida*, *enzalutamida* e *nilutamida* atuam como inibidores competitivos de androgênios nas células-alvo e são eficazes, por via oral, para o tratamento do câncer de próstata (ver Cap. 46).

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

26.1 Uma mulher de 53 anos tem fortes sintomas vasomotores (fogachos) associados com menopausa. Na anamnese não existem fatos médicos ou cirúrgicos relevantes. Qual dos seguintes fármacos seria o mais apropriado para o tratamento dos seus sintomas?

A. Cremes vaginais com estrogênios conjugados.
B. Adesivo transdermal de *estradiol*.
C. *Estradiol* oral e *acetato de medroxiprogesterona*.
D. *Acetato de medroxiprogesterona* injetável.

Resposta correta = C. O creme vaginal com estrogênio trata somente os sintomas vaginais da menopausa, como a atrofia vaginal, e não resolve os fogachos. Como a paciente tem útero intacto, uma progestina como a *medroxiprogesterona* precisa ser usada junto com o estrogênio para prevenir o desenvolvimento de hiperplasia endometrial. Não deve ser usado estrogênio sem oposição (p. ex., adesivo cutâneo de *estradiol*). O *acetato de medroxiprogesterona* injetável é usado para contracepção.

26.2 Uma mulher de 70 anos é tratada contra osteoporose com *raloxifeno*. Qual das preocupações a seguir este tratamento pode trazer?

A. Câncer de mama.
B. Câncer endometrial.
C. Trombose venosa.
D. Hipercolesterolemia.

Resposta correta = C. O *raloxifeno* pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso. Ao contrário dos estrogênios e do *tamoxifeno*, o *raloxifeno* não aumenta a incidência de câncer endometrial. O *raloxifeno* diminui o risco de câncer de mama em mulheres sob alto risco e também diminui o colesterol LDL.

* N. de R.T. *Roid rage* é uma expressão aplicada a pessoas que agem de modo muito agressivo ou hostil depois de fazer uso de dosagens elevadas de esteroides anabólicos, em geral, de modo regular.

booksmedicos.org

26.3 Qual das seguintes opções é mais apropriada como contraceptivo oral para uma paciente com acne moderada?

A. *Etinilestradiol + levonorgestrel.*
B. *Etinilestradiol + acetato de noretisterona.*
C. *Etinilestradiol + norgestimato.*
D. *Ulipristal.*

Resposta correta = C. As progestinas *levonorgestrel* e *acetato de noretisterona* podem ter atividade androgênica e contribuem para causar acne. O *norgestimato* tem menos atividade androgênica e é preferido para esta paciente. O *ulipristal* é um contraceptivo de emergência e não deve ser usado como método anticoncepcional regular.

26.4 Uma mulher de 26 anos está usando *acetato de medroxiprogesterona* como método anticoncepcional. Qual dos seguintes efeitos adversos é uma preocupação se ela deseja usar esse sistema por longo tempo?

A. Hiperpotassemia.
B. Calvície de padrão masculino.
C. Osteoporose.
D. Perda de massa corporal.

Resposta correta = C. O *acetato de medroxiprogesterona* pode contribuir para a perda óssea e predispor as pacientes a osteoporose e/ou fraturas. Por isso, o fármaco não deve ser continuado por mais de 2 anos, se possível. O fármaco com frequência causa aumento da massa corporal, não diminuição. Os outros efeitos adversos não estão associados com *medroxiprogesterona*.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Hormônios suprarrenais

# 27

Karen Whalen

## I. RESUMO

A glândula suprarrenal consiste do córtex e da medula. A medula secreta epinefrina, ao passo que o córtex, o assunto deste capítulo, secreta dois tipos de corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides) (Fig. 27.1) e os androgênios suprarrenais. O córtex suprarrenal tem três zonas, e cada zona sintetiza um tipo de hormônio esteroidal diferente a partir do colesterol (Fig. 27.2). A zona mais externa, a glomerulosa, produz mineralocorticoides (p. ex., aldosterona), que é responsável pela regulação do metabolismo da água e do sal. A produção de aldosterona é regulada primariamente pelo sistema renina-angiotensina (ver Cap. 17). A zona intermediária, a fasciculada, sintetiza os glicocorticoides (p. ex., cortisol), que estão envolvidos com o metabolismo normal e a resposta ao estresse. A zona interna secreta os androgênios suprarrenais (ver Cap. 26 para a discussão sobre androgênios). A secreção das zonas intermediária e interna e, em menor extensão, da zona externa é controlada pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, também denominado corticotropina), que é liberado em resposta ao hormônio liberador da corticotropina (CRH). Os glicocorticoides servem de retroalimentação inibitória da secreção de ACTH e CRH.

| CORTICOSTEROIDES |
|---|
| *Betametasona* |
| *Cortisona* |
| *Dexametasona* |
| *Fludrocortisona* |
| *Hidrocortisona* |
| *Metilprednisolona* |
| *Prednisolona* |
| *Prednisona* |
| *Triancinolona* |
| **INIBIDORES DA BIOSSÍNTESE OU FUNÇÃO DOS ADRENOCORTICOIDES** |
| *Cetoconazol* |
| *Eplerenona* |
| *Espironolactona* |

**Figura 27.1**
Resumo dos corticosteroides suprarrenais.

## II. CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides ligam-se a receptores intracelulares citoplasmáticos específicos nos tecidos-alvo. Os receptores glicocorticoides são amplamente distribuídos pelo organismo, ao passo que os receptores mineralocorticoides estão confinados principalmente nos órgãos de excreção, como rins, colo e glândulas salivares e sudoríparas. No cérebro encontram-se receptores mineralocorticoides e glicocorticoides. Após dimerização, o complexo receptor-hormônio recruta proteínas coativadoras (ou correpressoras) e transloca para o núcleo, onde se fixa em elementos promotores no gene. Ali, ele atua como um fator de transcrição para ativar o gene (quando complexado com ativadores) ou inibi-lo (quando complexado com correpressores), dependendo do tecido (Fig. 27.3). Esse mecanismo exige tempo para produzir efeitos. Contudo, outros efeitos glicocorticoides são imediatos, como as interações com catecolaminas para mediar o relaxamento

booksmedicos.org

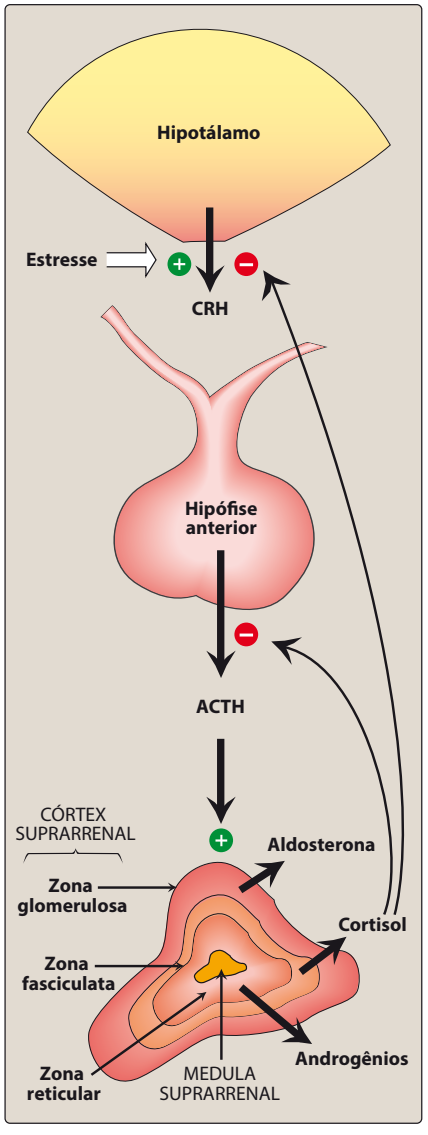



**Figura 27.2**

Regulação da secreção de corticosteroides.
ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; CRH, hormônio liberador de corticotropina.

da musculatura brônquica. Esta seção descreve as ações normais e os usos terapêuticos dos corticosteroides.

## A. Glicocorticoides

O cortisol é o principal glicocorticoide humano. Normalmente, sua produção é diurna, com pico pela manhã seguido de um declínio e um pico secundário, pequeno, no fim da tarde. Fatores como estresse e níveis de esteroides circulantes influenciam a secreção. Os efeitos do cortisol são diversos. Em geral, todos os glicocorticoides realizam as funções descritas a seguir.

1. **Promoção do metabolismo intermediário normal:** Os glicocorticoides favorecem a gliconeogênese, aumentando a captação dos aminoácidos pelo fígado e pelos rins e elevando a atividade das enzimas gliconeogênicas. Eles estimulam o catabolismo proteico (exceto no fígado) e a lipólise, fornecendo, assim, os elementos e a energia necessários para a síntese de glicose. (Nota: a insuficiência de glicocorticoides pode resultar em hipoglicemia [p. ex., durante períodos de estresse ou jejum].)

2. **Aumento da resistência ao estresse:** Aumentando os níveis de glicose plasmática, os glicocorticoides proveem o organismo com energia para combater o estresse causado por traumatismo, luta, infecção, sangramento ou doença debilitante.

3. **Alteração no nível das células sanguíneas no plasma:** Os glicocorticoides causam diminuição nos eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos, redistribuindo-os da circulação para o tecido linfoide. Os glicocorticoides aumentam também hemoglobina, eritrócitos, plaquetas e leucócitos polimorfonucleares.

4. **Ação anti-inflamatória:** As propriedades terapêuticas mais importantes dos glicocorticoides são suas potentes atividades anti-inflamatórias e imunossupressivas. Esses efeitos terapêuticos dos glicocorticoides são resultado de numerosas ações. Sabe-se que a diminuição dos linfócitos circulantes tem uma ação. Além disso, estes fármacos inibem a habilidade dos leucócitos e dos macrófagos de responder a mitógenos e antígenos. Os glicocorticoides também diminuem a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Eles inibem a fosfolipase $A_2$, que bloqueia a liberação de ácido araquidônico (o precursor de prostaglandinas e leucotrienos) dos fosfolipídeos ligados à membrana. Acredita-se que a diminuição da produção de prostaglandinas e leucotrienos é fundamental à ação anti-inflamatória. Finalmente, estes fármacos influenciam a resposta inflamatória estabilizando membranas de mastócitos e basófilos, o que resulta em menor liberação de histamina.

5. **Efeitos sobre outros sistemas:** Níveis elevados de glicocorticoides servem como inibidores por retroalimentação da produção de ACTH e afetam o sistema endócrino, suprimindo a síntese adicional de glicocorticoides e do hormônio estimulante da tireoide. Além disso, níveis adequados de cortisol são essenciais para a filtração glomerular normal. Os efeitos dos corticosteroides em outros sistemas na maioria das vezes estão associados aos efeitos adversos dos hormônios (ver Efeitos Adversos adiante).

booksmedicos.org

## B. Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides auxiliam no controle do volume de água e da concentração de eletrólitos, especialmente sódio e potássio. A aldosterona atua nos túbulos distais e ductos coletores nos rins, causando reabsorção de sódio, bicarbonato e água. Ela diminui a reabsorção de potássio, que, com $H^+$, é perdido na urina. O aumento da reabsorção de sódio pela aldosterona também ocorre na mucosa gastrintestinal (GI) e nas glândulas salivares e sudoríparas. (Nota: níveis elevados de aldosterona podem causar alcalose e hipopotassemia, retenção de sódio e água e aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial. O hiperaldosteronismo é tratado com *espironolactona*.) As células-alvo da ação da aldosterona contêm receptores mineralocorticoides que interagem com o hormônio de modo análogo ao dos receptores glicocorticoides.

## C. Usos terapêuticos

Vários derivados semissintéticos de corticosteroides estão disponíveis. Esses fármacos variam na potência anti-inflamatória, na atividade mineralocorticoide e na duração de ação (Fig. 27.4). Os corticosteroides são usados em terapêutica de reposição e no tratamento de reações alérgicas graves, asma, artrite reumatoide, outros distúrbios inflamatórios e alguns cânceres.

1. **Tratamento de reposição para a insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison):** A doença de Addison é causada pela disfunção do córtex suprarrenal (diagnosticada pela falta de resposta ao ACTH). A *hidrocortisona*, que é idêntica ao cortisol natural, é administrada para corrigir a deficiência. A não adoção desse tratamento leva à morte. A dosagem de *hidrocortisona* é dividida de forma que dois terços da dose diária sejam dados pela manhã e um terço seja dado à tarde. (Nota: o objetivo desse regime é mimetizar a variação normal diurna nos níveis de cortisol.) A administração de *fludrocortisona*, um mineralocorticoide sintético e potente, com alguma atividade glicocorticoide, também pode ser necessária para suplementar a deficiência mineralocorticoide.

2. **Tratamento de reposição para a insuficiência suprarrenal secundária ou terciária:** Esses distúrbios são causados por defeito na produção de CRH pelo hipotálamo ou na produção de ACTH pela hipófise. (Nota: sob essas condições, a síntese de mineralocorticoides no córtex suprarrenal é menos prejudicada do que a de glicocorticoides.) A *hidrocortisona* é usada para essa deficiência.

3. **Diagnóstico da síndrome de Cushing:** A síndrome de Cushing é causada pela hipersecreção de glicocorticoides (hipercortisolismo), que resulta do excesso de liberação de ACTH pela hipófise anterior ou de um tumor suprarrenal. (Nota: o tratamento crônico com doses altas de glicocorticoide é uma causa iatrogênica frequente da síndrome de Cushing.) Os níveis de cortisol (urina, plasma e saliva) e o teste de supressão de *dexametasona* são usados para o diagnóstico da síndrome de Cushing. O glicocorticoide sintético *dexametasona* suprime a liberação de cortisol em indivíduos normais, mas não naqueles com síndrome de Cushing.

4. **Tratamento de reposição para a hiperplasia suprarrenal congênita (HAC):** A HAC é um grupo de doenças resultante de um defeito enzimático na síntese de um ou mais hormônios esteroides

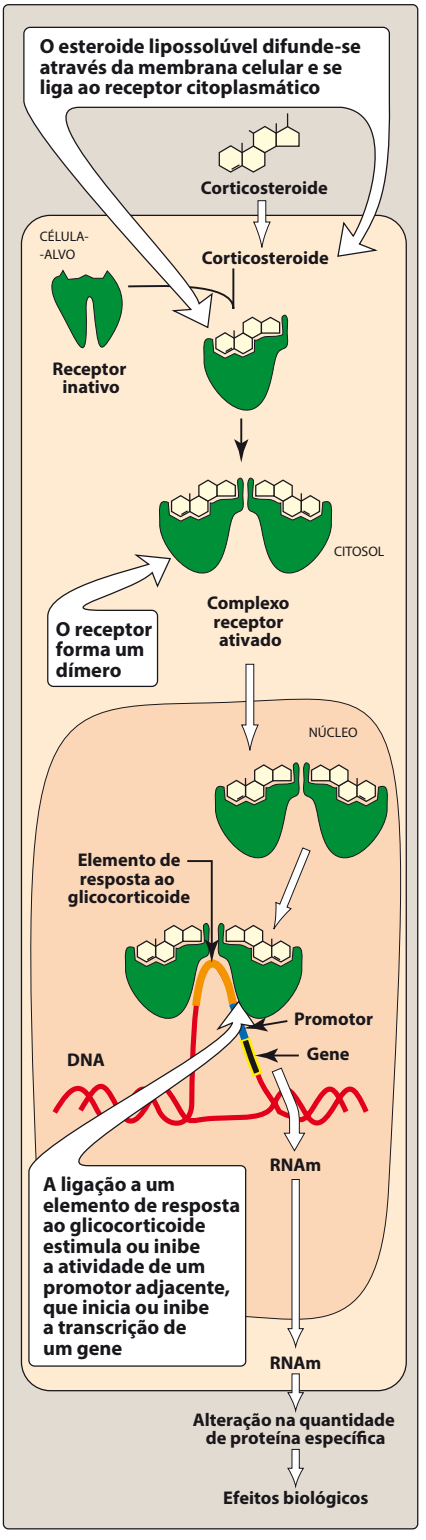



**Figura 27.3**
Regulação gênica pelos glicocorticoides.

booksmedicos.org

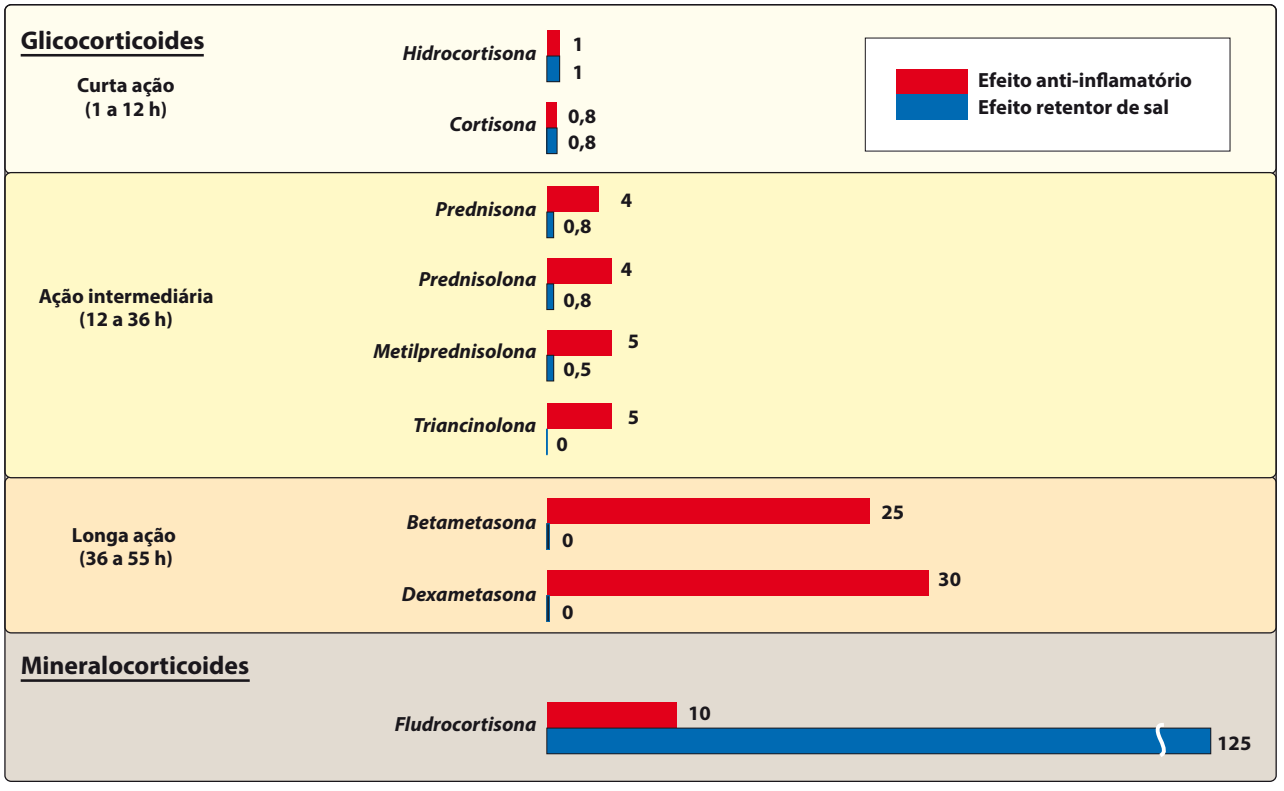



**Figura 27.4**

Efeitos farmacológicos e duração de ação de alguns dos corticosteroides naturais e sintéticos mais usados. As atividades são todas relativas à *hidrocortisona*, que é considerada como 1.

suprarrenais. A HAC pode levar à virilização de mulheres devida à superprodução de androgênios suprarrenais. O tratamento da HAC exige a administração de corticosteroides suficientes para normalizar os níveis hormonais, suprimindo a liberação de CRH e ACTH. Isso diminui a produção de androgênios suprarrenais. A escolha do hormônio de substituição depende do defeito enzimático específico.

5. **Alívio dos sintomas inflamatórios:** Os corticosteroides diminuem significativamente as manifestações da inflamação associadas com artrite reumatoide e condições inflamatórias da pele, incluindo vermelhidão, inchaço, calor e sensibilidade que podem estar presentes no local da inflamação. Estes fármacos também são importantes para manter sob controle os sintomas de asma persistente, bem como para tratar exacerbações asmáticas e doença intestinal inflamatória ativa. Em distúrbios não inflamatórios como a osteoartrite, pode ser usado corticosteroide intra-articular para combater o *flare* da doença. Nessas doenças, os corticosteroides não são curativos.

6. **Tratamento de alergias:** Os corticosteroides são benéficos no tratamento da rinite alérgica e das reações alérgicas por fármacos, soro e transfusões. (Nota: no tratamento da rinite alérgica e da asma, a *fluticasona* e outros [ver Fig. 27.5] são aplicados topicamente no trato respiratório por inalação a partir de um dispensador

booksmedicos.org

de doses mensuradas. Isso minimiza os efeitos sistêmicos e permite ao paciente diminuir ou eliminar o uso de corticosteroides orais.)

7. **Aceleração da maturação pulmonar:** A síndrome da angústia respiratória é um problema em recém-nascidos prematuros. O cortisol fetal é um regulador da maturação pulmonar. Consequentemente, um regime de *betametasona* ou *dexametasona* administrado por via intramuscular (IM) à mãe 48 horas antes de realizar o parto prematuro pode acelerar a maturação pulmonar do feto.

## D. Farmacocinética

1. **Absorção e destino:** As preparações de corticosteroides administrados por via oral são facilmente absorvidas. Compostos selecionados também podem ser administrados por via intravenosa (IV), IM, intra-articular (p. ex., em articulações artríticas), topicamente, por inalação ou aplicação intranasal (Fig. 27.5). Todos os glicocorticoides tópicos ou inalados são absorvidos em alguma extensão e, portanto, têm potencial de causar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS). Mais de 90% do glicocorticoide absorvido se liga às proteínas plasmáticas, a maior parte à globulina ligadora de corticosteroide ou à albumina. Os corticosteroides são metabolizados pelas enzimas oxidantes microssomais hepáticas. Os metabólitos são conjugados com ácido glicurônico ou sulfato, e os produtos são excretados pelos rins. (Nota: a meia-vida dos corticosteroides pode aumentar substancialmente na disfunção hepática.) A *prednisona* é preferida nas gestantes porque tem menos efeitos no feto. Ela é um pró-fármaco que não é convertido ao composto ativo, *prednisolona*, no fígado fetal. Toda a *prednisolona* formada na mãe é biotransformada à *prednisona* pelas enzimas da placenta.

2. **Dosagem:** Vários fatores devem ser considerados ao determinar a dosagem dos corticosteroides, incluindo a atividade glicocorticoide *versus* a mineralocorticoide, a duração de ação, o tipo de preparação e a hora do dia em que o fármaco é administrado. Quando são necessárias grandes doses do hormônio por mais de 2 semanas, ocorre supressão do eixo HHS. A administração em dias alternados pode prevenir esse efeito adverso ao permitir que o eixo HHS se recupere e funcione nos dias em que o hormônio não é tomado.

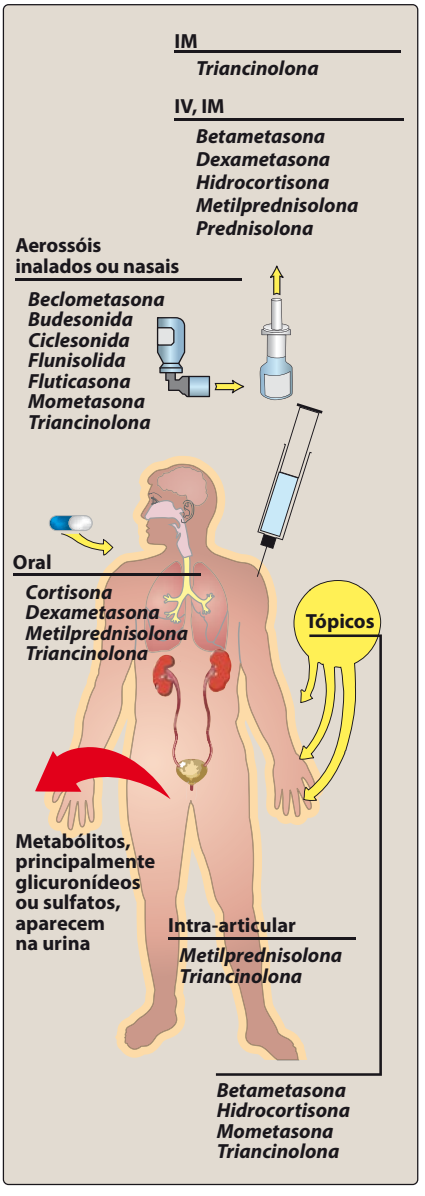



**Figura 27.5**
Vias de administração e eliminação dos corticosteroides.

## E. Efeitos adversos

Efeitos adversos comuns do tratamento de longa duração com corticosteroides estão resumidos na Figura 27.6. Os efeitos adversos em geral são dose-dependentes. Como exemplo, nos pacientes com artrite reumatoide, a dose diária de *prednisona* é o principal fator que permite prever a ocorrência de efeitos adversos (Fig. 27.7). A osteoporose é o efeito adverso mais comum, devido à propriedade dos glicocorticoides de suprimir a absorção intestinal de $Ca^{2+}$, inibir a formação do osso e diminuir a síntese de hormônios sexuais. Os pacientes são orientados a tomar suplementos de cálcio e vitamina D. Os bisfosfonatos também são úteis no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides. (Nota: o aumento do apetite não é necessariamente um efeito adverso. De fato, é uma das razões para o uso da *prednisona* na quimioterapia do câncer.) A síndrome tipo Cushing clássica (redistribuição da gordura corporal, face de lua cheia, hirsutismo e aumento do apetite) é observada na

booksmedicos.org

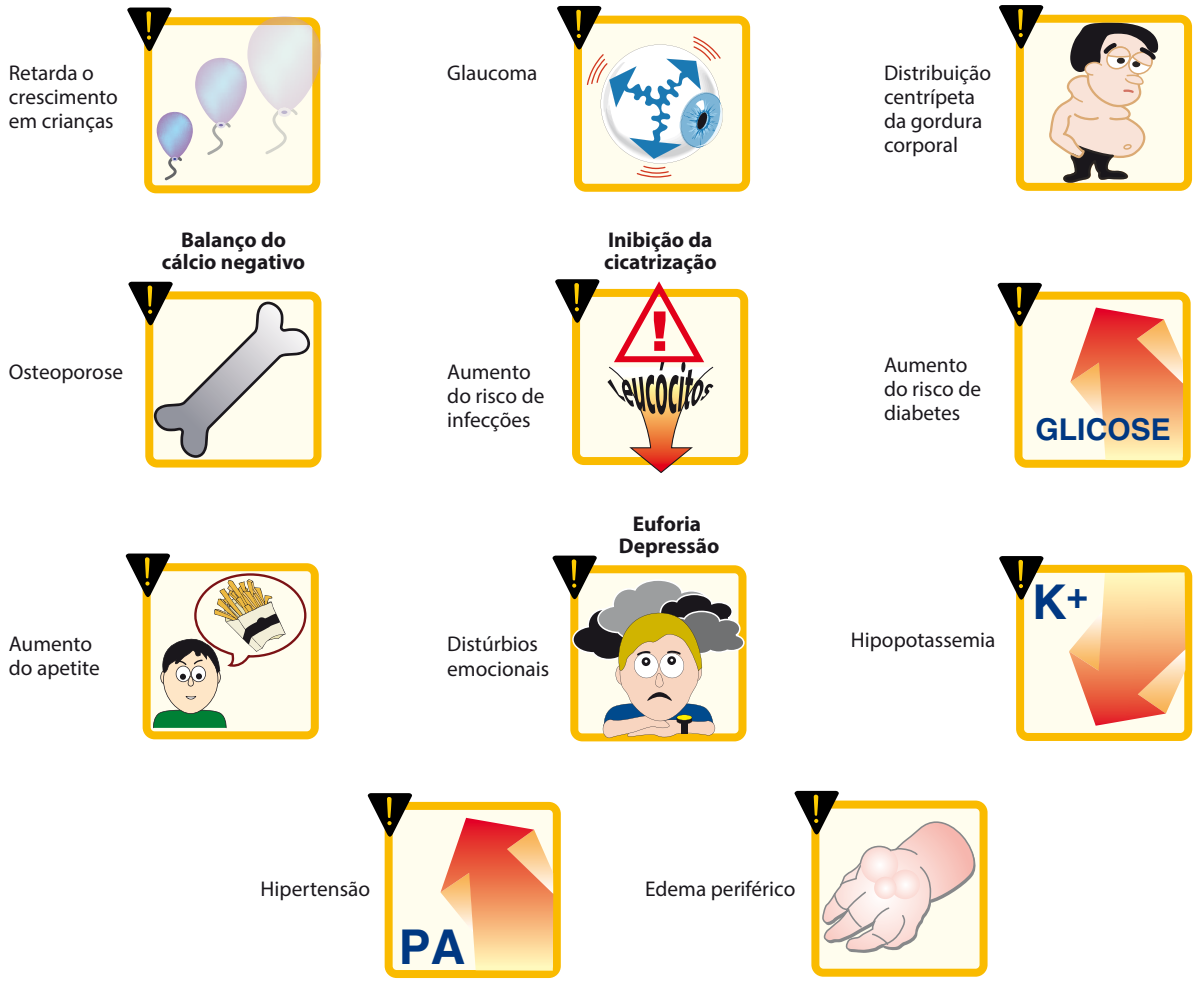



**Figura 27.6**

Alguns efeitos observados comumente no tratamento de longa duração com corticosteroides.
PA, pressão arterial.

reposição excessiva de corticosteroides. Também podem ocorrer cataratas na terapia de longa duração com corticoide. Pode-se desenvolver hiperglicemia e diabetes melito. Os pacientes diabéticos devem monitorar a glicemia e ajustar a medicação de acordo, ao usar corticosteroides. A coadministração de fármacos que induzem ou inibem as oxidases de função mista hepáticas pode exigir ajuste da dose de glicocorticoide. O tratamento tópico também pode causar atrofia da pele, equimoses e estrias púrpuras.

## F. Retirada

A retirada (ou descontinuação) súbita destes fármacos pode ser um grave problema se o paciente tem supressão do eixo HHS. Nesse caso, a retirada do corticosteroide causa insuficiência suprarrenal aguda, que pode ser fatal. Esse risco, associado à possibilidade de que a retirada pode causar agravamento da doença, determina que a dosagem deve ser reduzida lentamente de acordo com a tolerância individual. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado.

booksmedicos.org

## G. Inibidores da biossíntese ou função dos adrenocorticoides

Vários fármacos são úteis como inibidores da síntese ou função de esteroides suprarrenais: *cetoconazol*, *espironolactona* e *eplerenona*.

1. **Cetoconazol:** O *cetoconazol* é um fármaco antifúngico que inibe fortemente a síntese de todos os hormônios esteroides gonadais e suprarrenais. Ele é usado no tratamento de pacientes com síndrome de Cushing.

2. **Espironolactona:** Esse fármaco anti-hipertensivo compete pelo receptor mineralocorticoide e, assim, inibe a reabsorção de sódio nos rins. Ele também pode antagonizar a síntese de aldosterona e testosterona. Ele é eficaz contra o hiperaldosteronismo e é usado junto com outras terapias padrão para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A *espironolactona* também é útil no tratamento do hirsutismo na mulher, provavelmente devido à interferência no receptor de androgênio do folículo piloso. Os efeitos adversos incluem hiperpotassemia, ginecomastia, irregularidades menstruais e erupções cutâneas.

3. **Eplerenona:** A *eplerenona* se liga especificamente ao receptor mineralocorticoide, onde atua como antagonista da aldosterona. Essa especificidade evita o efeito adverso de ginecomastia associado com a *espironolactona*. Está aprovada para o tratamento da hipertensão e para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

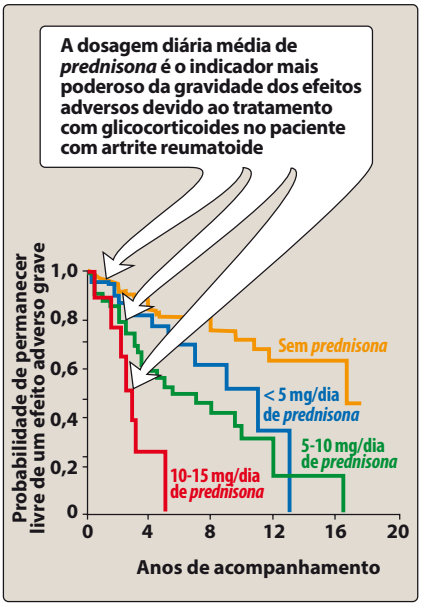



**Figura 27.7**

Probabilidade de pacientes com artrite reumatoide tratados com diferentes doses de *prednisona* permanecerem livres de eventos adversos graves.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

27.1 Qual das seguintes zonas da suprarrenal está pareada corretamente com o tipo de substância que secreta?

A. Medula suprarrenal – corticotropina.
B. Zona fasciculada – cortisol.
C. Zona glomerulosa – androgênios.
D. Zona reticular – catecolaminas.

Resposta correta = B. A medula suprarrenal secreta catecolaminas. A corticotropina é secretada pela hipófise anterior. A zona glomerulosa secreta aldosterona, e a zona reticular secreta androgênios.

27.2 Os corticosteroides são úteis no tratamento de todos os seguintes distúrbios, EXCETO:

A. Doença de Addison.
B. Rinite alérgica.
C. Síndrome de Cushing.
D. Doença intestinal inflamatória.
E. Artrite reumatoide.

Resposta correta = C. A síndrome de Cushing é um excesso de secreção de glicocorticoides. A *dexametasona* pode ser usada para o diagnóstico da síndrome de Cushing, mas não para o tratamento. O tratamento da síndrome de Cushing consiste geralmente de cirurgia ou supressão da produção de glicocorticoides com *cetoconazol* ou outros fármacos. Os corticosteroides são usados frequentemente no manejo dos outros distúrbios listados.

27.3 Todos os seguintes efeitos adversos ocorrem comumente no tratamento com glicocorticoides, EXCETO:

A. Glaucoma.
B. Aumento do risco de infecções.
C. Hipotensão.
D. Transtornos emocionais.
E. Edema periférico.

Resposta correta = C. O tratamento com glicocorticoide pode causar hipertensão, não hipotensão. Todo os demais efeitos adversos enumerados estão associados com o uso de glicocorticoides.

booksmedicos.org

27.4 A osteoporose é o principal efeito adverso causado pelos glicocorticoides. Isso ocorre devido à capacidade dos glicocorticoides de:

A. Aumentar a excreção de cálcio.
B. Inibir a absorção de cálcio.
C. Estimular o eixo HHS.
D. Diminuir a produção de prostaglandinas.
E. Diminuir a síntese de colágeno.

Resposta correta = B. A osteoporose induzida por glicocorticoides é atribuída à inibição da absorção de cálcio, bem como da formação de osso. É recomendada maior ingestão de cálcio mais vitamina D, bisfosfonatos ou de outros fármacos que são eficazes para essa condição. Os glicocorticoides suprimem, em vez de estimular, o eixo HHS. A diminuição da produção de prostaglandina não tem nenhum papel na formação óssea.

27.5 Uma criança com asma grave está sendo tratada com doses altas de corticosteroides por inalação. Qual dos seguintes efeitos adversos é de preocupação particular?

A. Hipoglicemia.
B. Hirsutismo.
C. Supressão do crescimento.
D. Síndrome de Cushing.
E. Formação de catarata.

Resposta correta = C. Os corticosteroides podem retardar o crescimento ósseo. O tratamento crônico com a medicação pode, portanto, levar à supressão do crescimento, de forma que o crescimento linear deve ser monitorado periodicamente. Hiperglicemia – não hipoglicemia – é o possível efeito adverso. Hirsutismo, síndrome de Cushing e formação de catarata são improváveis com a dose que a criança recebe por inalação.

27.6 O diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congênita é confirmado em uma criança. Essa condição pode ser tratada de modo eficaz com:

A. Administração de um glicocorticoide.
B. Administração de um antagonista do androgênio.
C. Administração de *cetoconazol* para diminuir a síntese de cortisol.
D. Remoção cirúrgica da glândula suprarrenal.
E. Administração de hormônio adrenocorticotrópico.

Resposta correta = A. A HAC é o distúrbio mais comum na infância e na juventude. Como a síntese de cortisol está diminuída, a retroalimentação inibitória de formação e liberação do ACTH também está diminuída, resultando em maior formação de ACTH. Isso leva a maiores níveis de mineralocorticoides e androgênios suprarrenais. O tratamento consiste na administração de um glicocorticoide, como *hidrocortisona* (em crianças) ou *prednisona*, que vai restabelecer a retroalimentação negativa. As outras opções são inadequadas.

27.7 Um paciente com doença de Addison está sendo tratado com *hidrocortisona*, mas continua tendo problemas com desidratação e hiponatremia. Qual dos seguintes fármacos será mais útil para ser acrescentado ao tratamento desse paciente?

A. *Dexametasona*
B. *Fludrocortisona.*
C. *Prednisona.*
D. *Triancinolona.*

Resposta correta = B. Para combater a desidratação e a hiponatremia, é necessário um corticosteroide com alta atividade mineralocorticoide. *Fludrocortisona* tem a maior atividade mineralocorticoide dos fármacos citados. Os demais têm pouca ou nenhuma atividade mineralocorticoide.

27.8 Todas as seguintes alternativas são estratégias para minimizar o desenvolvimento de supressão do eixo HHS com o tratamento corticosteroide, EXCETO:

A. Administração do tratamento em dias alternados.
B. Administração por via tópica ou inalação quando possível.
C. Uso da menor dosagem de corticosteroide adequada para o controle dos sintomas.
D. Administração de dois terços da dosagem diária pela manhã e um terço à tarde.

Resposta correta = D. A administração de dois terços da dose pela manhã e um terço à tarde é uma estratégia para mimetizar a variação diurna normal da secreção de cortisol. Contudo, não é uma estratégia para prevenir a supressão do eixo HHS. Todos os outros métodos ajudam a prevenir a possibilidade de supressão do eixo HHS.

booksmedicos.org

27.9 Qual dos seguintes pacientes mais provavelmente tem supressão do HHS e requer a redução lenta e gradual do tratamento com corticosteroide?

A. Um paciente que toma 40 mg de *prednisona* diariamente por 7 dias contra uma exacerbação de asma.
B. Um paciente que toma 10 mg de *prednisona* diariamente por 3 meses contra artrite reumatoide.
C. Um paciente que usa *mometasona spray* nasal diariamente por 6 meses contra rinite alérgica.
D. Um paciente que recebe injeção intra-articular de *metilprednisolona* contra osteoartrite.

Resposta correta = B. A supressão do eixo HHS geralmente ocorre com dosagens mais altas de corticosteroides quando usados por 2 semanas ou mais. Ainda que a dose de *prednisona* seja maior no paciente com asma, a duração do tratamento é curta, de modo que o risco de supressão do eixo HHS é menor. O risco de supressão do eixo HHS é baixo com os tratamentos tópicos como a *mometasona* intranasal e com injeções isoladas nas articulações.

27.10 Qual dos seguintes corticosteroides é mais apropriado para ser administrado a uma mulher em trabalho de parto prematuro para acelerar a maturação pulmonar fetal?

A. *Betametasona.*
B. *Fludrocortisona.*
C. *Hidrocortisona.*
D. *Prednisona.*

Resposta correta = A. Um corticosteroide com alta atividade glicocorticoide é necessário para acelerar a maturação pulmonar fetal antes do parto. A *betametasona* tem alta atividade glicocorticoide e é um dos fármacos recomendados nesse contexto. *Dexametasona* é outra opção. A *fludrocortisona* tem principalmente atividade mineralocorticoide e não é útil nesta situação. A *hidrocortisona* tem atividade glicocorticoide muito menor. A *prednisona* tem maior atividade glicocorticoide do que a *hidrocortisona*, mas o feto não está capacitado a convertê-la em prednisolona, a forma ativa.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 28

# Obesidade

Carol Motycka

## I. RESUMO

O termo "obesidade" é usado para indivíduos que têm índice de massa corporal (IMC) maior que 30 kg/m$^2$. Em parte, ela é decorrente do desequilíbrio energético. Apresentado de modo simples, a obesidade se dá quando o consumo de calorias excede o gasto calórico. Contudo, entende-se, atualmente, que condições genéticas, metabólicas, comportamentais, ambientais, culturais e socioeconômicas também contribuem para a obesidade. Um indivíduo cujo IMC é maior que 30 kg/m$^2$, ou maior que 27 kg/m$^2$ com no mínimo duas comorbidades (p. ex., hipertensão e diabetes), é considerado candidato potencial para tratamento farmacológico da obesidade. O resumo dos fármacos contra a obesidade é apresentado na Figura 28.1.

A maioria desses fármacos têm indicação de uso de curto prazo. Outros, contudo, estão aprovados para o controle de peso de longo prazo. Os fármacos antigos, aprovados para uso por curto período, são os anorexígenos *fentermina* e *dietilpropiona.* Existe uma relação muito maior de anorexígenos usados extrabula para redução de massa corporal; contudo, esses fármacos não são abordados neste capítulo (ver Cap. 16). O inibidor da lipase, *orlistate*, está disponível há vários anos, e outros inibidores da lipase aguardam aprovação. Recentemente, um agonista serotoninérgico, *lorcaserina,* e a associação de *fentermina* com *topiramato* também foram aprovados contra a obesidade. Os fármacos contra obesidade são considerados eficazes se demonstram redução de 5% no mínimo da massa corporal em comparação com um placebo (sem tratamento). Os fármacos discutidos neste capítulo, em triagens clínicas, demonstraram ajudar os pacientes a reduzir entre 5 e 10% de sua massa corporal.

| ANOREXÍGENOS |
|---|
| *Dietilpropiona* |
| *Fentermina* |
| **INIBIDORES DA LIPASE** |
| *Orlistate* |
| **AGONISTAS SEROTONINÉRGICO** |
| *Lorcaserina* |
| **ASSOCIAÇÕES** |
| *Fentermina + topiramato* |

**Figura 28.1**
Resumo dos fármacos usados no tratamento da obesidade.

## II. ANOREXÍGENOS (SUPRESSORES DO APETITE)

*Fentermina* e *dietilpropiona* são considerados supressores do apetite.

### A. Mecanismo de ação

A *fentermina* exerce seu efeito aumentando a liberação de norepinefrina e de dopamina dos terminais nervosos e inibindo a captação desses

booksmedicos.org

neurotransmissores, aumentando, assim, seus níveis no cérebro. A aumento da norepinefrina sinaliza uma reação de luta ou fuga para o organismo, o que, por sua vez, diminui o apetite. A *dietilpropiona* tem efeito similar sobre a norepinefrina. Em semanas, desenvolve-se tolerância ao efeito de redução de massa corporal, e a perda de peso alcança um platô. Aumentar a dosagem geralmente não resulta em perda adicional de peso e, em geral, recomenda-se a descontinuação do fármaco quando o platô é alcançado.

### B. Farmacocinética

As informações sobre a farmacocinética da *fentermina* são limitadas. A duração de ação depende da formulação, e a via principal de excreção é pelos rins. A *dietilpropiona* é absorvida rapidamente e sofre extensa biotransformação de primeira passagem. Vários metabólitos são ativos. A *dietilpropiona* e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins. A meia-vida dos metabólitos é de 4 a 8 horas.

### C. Efeitos adversos

Todos os supressores do apetite são fármacos de prescrição controlada, devido ao potencial de dependência ou abuso. Xerostomia, cefaleia, insônia e constipação são efeitos adversos comuns. A frequência cardíaca e a pressão arterial podem aumentar com esses fármacos; por isso, eles devem ser evitados em pacientes com histórico de hipertensão não controlada, doença cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca ou acidente vascular encefálico (AVE). O uso concomitante de anorexígenos e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou outros simpaticomiméticos deve ser evitado.

## III. INIBIDORES DA LIPASE

Atualmente, o *orlistate* é o único representante de uma classe de fármacos antiobesidade conhecida como inibidores da lipase. É indicado para redução e manutenção da massa corporal. A utilidade clínica do *orlistate* é limitada pelos efeitos adversos gastrintestinais (GI).

### A. Mecanismo de ação

O *orlistate* é um éster do ácido pentanoico que inibe as lipases gástricas e pancreáticas, diminuindo, assim, a hidrólise da gordura da dieta em moléculas menores que possam ser absorvidas. A administração do *orlistate* diminui a absorção de gorduras em cerca de 30%. A perda de calorias devido à diminuição da absorção de gorduras é a principal causa da perda de peso. Contudo, os graves efeitos GI associados com o fármaco também podem contribuir para a redução no consumo de alimentos. A Figura 28.2 mostra os efeitos do tratamento com *orlistate*.

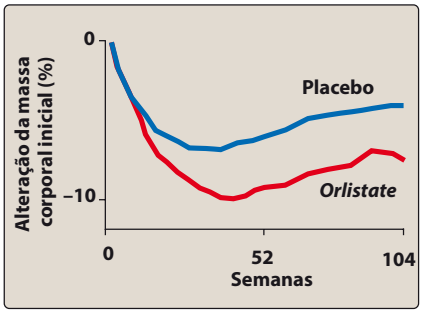



**Figura 28.2**

Efeitos do tratamento com *orlistate* na massa corporal.

### B. Farmacocinética

O *orlistate* é administrado por via oral com cada alimento que contém gordura. Ele tem absorção sistêmica mínima e é excretado principalmente junto com as fezes. Nenhum ajuste de dosagem precisa ser feito em pacientes com disfunção renal ou hepática.

### C. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns associados ao *orlistate* são sintomas GI, como manchas oleosas, flatulência com evacuação, urgência fecal

booksmedicos.org

e defecação aumentada. Esses efeitos podem ser minimizados por meio de dieta pobre em gorduras e uso concomitante de *colestiramina*. Pancreatite e lesão hepática ocorrem raramente com o uso do *orlistate*. Esse medicamento é contraindicado durante a gestação e em pacientes com síndrome de má absorção crônica ou colestase. Ele também interfere na absorção de vitaminas lipossolúveis e β-carotenos. Assim, os pacientes devem ser orientados a tomar suplementos multivitamínicos que contenham as vitaminas A, D, E e K, bem como β-carotenos. O suplemento vitamínico não deve ser tomado dentro de 2 horas do *orlistate*. O *orlistate* também interfere na absorção de outros medicamentos, como *amiodarona*, *ciclosporina* e *levotiroxina*, e a resposta clínica a essas medicações deve ser monitorada quando do início do uso do *orlistate*. A dosificação com *levotiroxina* deve ser afastada pelo menos 4 horas da dosificação de *orlistate*.

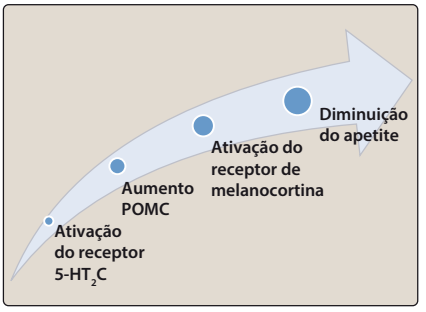



**Figura 28.3**

Mecanismo de ação da *lorcaserina*. POMC, pró-opiomelanocortina.

## IV. AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS

A *lorcaserina* é um agonista serotoninérgico novo, com seletividade para o receptor 5-$HT_{2C}$. É usada para controle crônico do peso. Agonistas serotoninérgicos prévios, usados para perder massa corporal, foram retirados do comércio devido ao aumento de efeitos adversos fatais, incluindo doença valvar cardíaca. Acredita-se que a valvopatia, que pode levar à hipertensão pulmonar, esteja ligada aos receptores 5-$HT_{2B}$.

### A. Mecanismo de ação

A *lorcaserina* ativa seletivamente os receptores 5-$HT_{2C}$ encontrados quase exclusivamente no sistema nervoso central (SNC). Essa ativação, por sua vez, estimula neurônios pró-opiomelanocortina, que ativam receptores melanocortina e, assim, diminuem o apetite (Fig. 28.3). Se o paciente não reduz sua massa corporal em pelo menos 5% após 12 semanas de uso, o fármaco deve ser descontinuado.

### B. Farmacocinética

A *lorcaserina* é extensamente biotransformada no fígado a dois metabólitos inativos que são eliminados na urina. A *lorcaserina* não foi estudada para uso em presença de insuficiência hepática grave e não é recomendada na insuficiência renal grave.

### C. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns observados com *lorcaserina* são náuseas, cefaleia, boca seca, tonturas, constipação e letargia. Apenas raramente podem ocorrer alterações de humor e propensão ao suicídio. O desenvolvimento de síndrome serotonínica ou síndrome neuroléptica maligna que ameaçam a vida foram relatadas com o uso de alguns agonistas de serotonina. Por isso, os pacientes devem ser monitorados para o aparecimento dessas condições enquanto usarem *lorcaserina*. Devido ao aumento do risco de síndrome serotonínica, o uso concomitante de *lorcaserina* com inibidores seletivos da captação de serotonina e norepinefrina, IMAOs ou outros fármacos serotoninérgicos deve ser evitado. Como mencionado anteriormente, a valvopatia é associada com o uso de agonistas do receptor 5-$HT_{2B}$. Embora a incidência de valvopatia não tenha aumentado significativamente nos estudos com *lorcaserina*, que é agonista do receptor 5-$HT_{2C}$, os pacientes devem ser monitorados para o desenvolvimento dessa condição. Por essa razão, indivíduos com anamnese de insuficiência cardíaca devem usar este fármaco com cautela.

booksmedicos.org

## V. ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A associação de *fentermina* e *topiramato* foi aprovada para uso prolongado no tratamento da obesidade. Em estudo inicial do anticonvulsivante *topiramato*, foi observado que os pacientes perdiam massa corporal enquanto usavam a medicação. Isso levou à investigação sobre o uso do *topiramato* para perda de peso em indivíduos obesos. Devido ao efeito sedativo do *topiramato*, a *fentermina* foi acrescentada para antagonizar a sedação e promover perda de peso adicional. A associação *fentermina + topiramato* é dosada em etapas, aumentando a dosagem a cada 2 semanas, dependendo da resposta. Se o paciente não alcança redução de massa corporal de 5% após 12 semanas na maior dosagem dessa medicação, ela deve ser descontinuada. Também é importante notar que essa medicação não deve ser interrompida abruptamente, pois pode provocar convulsões.

O *topiramato* foi associado com malformações fetais, incluindo palato aberto; assim, a associação *fentermina + topiramato* é contraindicada durante a gestação. Outros efeitos adversos graves com o *topiramato* incluem parestesias, tendência ao suicídio e disfunção cognitiva. Conforme discutido anteriormente, podem ser observados efeitos adversos potenciais com o componente *fentermina*, como aumento da frequência cardíaca. Várias interações medicamentosas podem ocorrer com essa associação. O uso concomitante com IMAO deve ser evitado, devido à possibilidade da síndrome serotonínica pelo componente *fentermina*. O uso de diuréticos não poupadores de potássio com essa associação pode aumentar o risco de hipopotassemia. O *topiramato* também é um inibidor fraco da anidrase carbônica, e o uso de outros inibidores dessa enzima com a associação aumenta o risco de cálculos renais. O *topiramato* pode diminuir a eficácia dos contraceptivos orais, o que é uma preocupação, devido ao risco de malformações com este fármaco.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

28.1 Uma mulher de 45 anos se apresenta pedindo tratamento para redução de peso. Ela tentou diversas dietas da moda no passado com mínimo sucesso. Exercita-se duas vezes por semana por 30 minutos em academia e tenta observar o que come. O IMC é 31 kg/m$^2$ e tem diabetes e hipertensão não controlada. Qual dos seguintes fármacos seria o mais apropriado para tratar sua obesidade?

A. *Fentermina.*
B. *Fentermina + topiramato.*
C. *Orlistate.*
D. *Dietilpropiona.*

Resposta correta = C. *Orlistate* é o único dentre os listados que não aumenta a frequência cardíaca nem a pressão arterial. Como a pressão arterial desta paciente não está controlada, um fármaco que não afeta a pressão é a melhor escolha neste momento.

28.2 Qual dos seguintes fármacos requer que o paciente tome um multivitamínico durante a medicação?

A. *Fentermina.*
B. *Fentermina + topiramato.*
C. *Orlistate.*
D. *Dietilpropiona.*
E. *Lorcaserina.*

Resposta correta = C. O *orlistate* interfere na absorção das vitaminas lipossolúveis e β-carotenos. É importante que os indivíduos tomem o multivitamínico 2 horas antes ou depois da administração do *orlistate.*

booksmedicos.org

28.3 Um homem obeso e depressivo, de 38 anos, está considerando o uso de medicação para redução da massa corporal depois de tentativas frustradas com dieta e exercícios. Qual dos seguintes fármacos deve ser evitado nesse indivíduo?

A. *Fentermina.*
B. *Fentermina + topiramato.*
C. *Orlistate.*
D. *Dietilpropiona.*
E. *Lorcaserina.*

Resposta correta = E. A *lorcaserina* pode causar ideias suicidas e não é recomendável para indivíduos depressivos. Além disso, o paciente possivelmente está recebendo medicação que aumenta os níveis de serotonina. A adição de *lorcaserina*, um agonista do receptor de serotonina, pode causar a síndrome serotonínica. Portanto, é recomendável evitar esta associação.

28.4 Uma mulher de 27 anos, recém-casada, solicita opções de tratamento para sua obesidade. Ela recentemente interrompeu o uso de anticoncepcional, pois sentia que ele estava contribuindo para o aumento de peso. Qual dos seguintes fármacos deve ser evitado nessa paciente?

A. *Fentermina.*
B. *Fentermina + topiramato.*
C. *Orlistate.*
D. *Dietilpropiona.*
E. *Lorcaserina.*

Resposta correta = B. O componente *topiramato* desta medicação é contraindicado durante a gestação. Como a paciente interrompeu o controle anticoncepcional, ela está sob risco de engravidar, e o feto, sob risco de desenvolver malformações se ela estiver usando este fármaco.

28.5 Um prestador de serviços de saúde está preocupado com as prescrições de *orlistate* para seus pacientes adolescentes. Ele entende que o fármaco está aprovado para adolescentes com mais de 12 anos de idade e, por isso, prescreve este fármaco mais vezes do que qualquer outro para a obesidade de adolescentes. Infelizmente, vários dos pacientes interrompem o uso da medicação durante os primeiros meses de tratamento. Qual dos seguintes efeitos adversos é a razão mais provável para a interrupção pelo grupo de adolescentes?

A. Taquicardia.
B. Valvopatia.
C. Ideias suicidas.
D. Sonolência.
E. Flatulência.

Resposta correta = E. Flatulência é um efeito adverso muito comum com *orlistate*, junto com vários outros distúrbios GI. Para adolescentes, esses efeitos adversos podem ser embaraçosos e difíceis de manejar. É importante alertar os pacientes sobre estes efeitos no trato GI com *orlistate* e recomendar uma dieta com pouca gordura, bem como *colestiramina* para neutralizar os efeitos caso eles se tornem inconvenientes. Os demais efeitos relacionados são observados com outras medicações antiobesidade, mas não com *orlistate*.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

UNIDADE VI

Fármacos para outros distúrbios

# 29

# Sistema respiratório

Kyle Melin

## I. RESUMO

A asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a rinite alérgica são doenças respiratórias comumente encontradas. Cada uma dessas condições pode estar associada com tosse incoercível, que pode ser a única queixa do paciente. A asma é uma doença crônica caracterizada por vias aéreas hiper-responsivas, que afeta mais de 25 milhões de pacientes nos EUA, resultando anualmente em 2 milhões de atendimentos de emergência e 500 mil hospitalizações. Mais de 12 milhões de estadunidenses foram diagnosticados com DPOC, a qual é, atualmente, a quarta causa de mortes no mundo. A rinite alérgica afeta aproximadamente 20% da população dos EUA. Ela se caracteriza por lacrimejamento e prurido ocular, rinorreia e tosse não produtiva que pode diminuir significativamente a qualidade de vida. Cada uma dessas condições respiratórias pode ser tratada com uma combinação de mudança de estilo de vida e medicamentos. Os fármacos usados para o tratamento das doenças respiratórias podem ser aplicados topicamente na mucosa nasal, inalados ou administrados por via oral ou parenteral para absorção sistêmica. Os métodos de aplicação local, como os nebulizadores ou inaladores, são preferidos, pois o fármaco atinge o tecido-alvo e minimiza os efeitos adversos sistêmicos. Os fármacos usados para o tratamento dos distúrbios respiratórios comuns estão resumidos na Figura 29.1.

## II. FÁRMACOS PREFERIDOS NO TRATAMENTO DA ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por episódios de broncoconstrição aguda causando encurtamento da respiração, tosse, tensão torácica, respiração ruidosa e rápida.

### A. Fisiopatologia da asma

A obstrução do fluxo aéreo na asma resulta de broncoconstrição por contração de músculos lisos brônquicos, inflamação da parede brônquica e aumento na secreção de muco (Fig. 29.2). A inflamação subjacente das vias aéreas contribui para a hiper-reatividade das vias aéreas,

booksmedicos.org

| MEDICAÇÃO | INDICAÇÃO |
|---|---|
| **$\beta_2$-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO CURTA** | |
| *Levossalbutamol* | Asma, DPOC |
| *Salbutamol* | Asma, DPOC |
| **$\beta_2$-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO LONGA** | |
| *Arformoterol* | DPOC |
| *Formoterol* | Asma, DPOC |
| *Indacaterol* | DPOC |
| *Salmeterol* | Asma, DPOC |
| **CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS** | |
| *Beclometasona* | Rinite alérgica, asma, DPOC |
| *Budesonida* | Rinite alérgica, asma, DPOC |
| *Ciclesonida* | Rinite alérgica |
| *Fluticasona* | Rinite alérgica, asma, DPOC |
| *Mometasona* | Rinite alérgica, asma |
| *Triancinolona* | Rinite alérgica |
| **ASSOCIAÇÃO $\beta_2$-AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO LONGA/CORTICOSTEROIDES** | |
| *Formoterol + budesonida* | Asma, DPOC |
| *Formoterol + mometasona* | Asma, DPOC |
| *Salmeterol + fluticasona* | Asma, DPOC |
| *Vilanterol + fluticasona* | DPOC |
| **ANTICOLINÉRGICO DE AÇÃO CURTA** | |
| *Ipratrópio* | Rinite alérgica, DPOC |
| **ANTICOLINÉRGICO DE AÇÃO LONGA** | |
| *Brometo de aclidínio* | DPOC |
| *Tiotrópio* | DPOC |
| **MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS** | |
| *Montelucaste* | Asma, rinite alérgica |
| *Zafirlucaste* | Asma |
| *Zileutona* | Asma |
| **ANTI-HISTAMÍNICOS (BLOQUEADORES DO RECEPTOR $H_1$)** | |
| *Azelastina* | Rinite alérgica |
| *Cetirizina* | Rinite alérgica |
| *Desloratadina* | Rinite alérgica |
| *Fexofenadina* | Rinite alérgica |
| *Loratadina* | Rinite alérgica |
| **AGONISTAS $\alpha$-ADRENÉRGICOS** | |
| *Fenilefrina* | Rinite alérgica |
| *Oximetazolina* | Rinite alérgica |
| *Pseudoefedrina* | Rinite alérgica |
| **ANTITUSSÍGENOS** | |
| *Benzonatato* | Supressor da tosse |
| *Codeína (+ guaifenesina)* | Supressor da tosse + expectorante |
| *Dextrometorfano* | Supressor da tosse |
| *Dextrometorfano (+ guaifenesina)* | Supressor da tosse + expectorante |
| *Guaifenesina* | Expectorante |
| **OUTROS FÁRMACOS** | |
| *Cromolina* | Asma, rinite alérgica |
| *Omalizumabe* | Asma |
| *Roflumilaste* | DPOC |
| *Teofilina* | Asma |

**Figura 29.1**

Resumo dos fármacos que afetam o sistema respiratório.

booksmedicos.org

para a limitação do fluxo aéreo, para os sintomas respiratórios e para a cronicidade da doença. Os ataques de asma podem ser desencadeados por exposição a alérgenos, exercício, estresse e infecções respiratórias. A asma, diferentemente da DPOC, da fibrose cística e da bronquiectasia, não é uma doença progressiva (ou seja, ela não evolui inevitavelmente para vias aéreas incapacitadas). Entretanto, se não for tratada, a asma pode causar remodelamento das vias aéreas, resultando em aumento da incidência e da gravidade das exacerbações de asma e/ou morte.

## B. Objetivos do tratamento

Os objetivos do tratamento da asma são diminuir a intensidade e a frequência dos sintomas e o grau de limitações que o paciente apresenta devido a esses sintomas. Todos os pacientes necessitam de medicação de "alívio rápido" para tratar os sintomas agudos. O tratamento farmacológico para controle de longo prazo objetiva reverter e prevenir a inflamação das vias aéreas. O tratamento de primeira escolha baseado na classificação da doença é apresentado na Figura 29.3.

## C. $\beta_2$-agonistas adrenérgicos

A inalação de $\beta_2$-agonistas adrenérgicos relaxa diretamente o músculo liso das vias aéreas. Eles são usados para o alívio rápido dos sintomas, bem como no tratamento auxiliar para controle de longo prazo da asma.

1. **Alívio rápido:** Os $\beta_2$-agonistas de curta ação (BACAs) têm rápido início de ação (5-30 minutos) e proporcionam alívio de 4 a 6 horas. Eles são usados no tratamento sintomático do broncoespasmo e dão alívio rápido na broncoconstrição aguda. Todos os pacientes asmáticos devem receber um inalante BACA. Os $\beta_2$-agonistas não têm efeito anti-inflamatório e nunca devem ser usados como terapêutica única para os pacientes com asma crônica. Contudo, a monoterapia com BACA pode ser apropriada para pacientes com asma intermitente ou broncoespasmo induzido por exercício. $\beta_2$-agonistas seletivos de ação direta incluem o *salbutamol* e o *levossalbutamol*. Esses fármacos proveem broncodilatação significativa com poucos efeitos indesejados de estimulação $\alpha$ ou $\beta_1$ (ver Cap. 6). Efeitos adversos, como taquicardia, hiperglicemia, hipopotassemia e hipomagnesemia, são minimizados quando os fármacos são administrados por inalação, em vez de por vias sistêmicas. Esses fármacos podem causar tremores dos músculos esqueléticos mediados por $\beta_2$.

2. **Controle por longo prazo:** *Salmeterol* e *formoterol* são $\beta_2$-agonistas de longa ação (BALAs) a análogos químicos do *salbutamol.* O *salmeterol* e o *formoterol* têm duração de longa ação, proporcionando broncodilatação por pelo menos 12 horas. Nem *salmeterol* nem *formoterol* devem ser usados para o alívio rápido de um ataque de asma agudo. A monoterapia com BALA é contraindicada, devendo ser usada apenas combinada com um medicamento que controle a asma. Os corticosteroides por via inalatória (CSIs) permanecem como os fármacos de escolha para o controle da asma de longa duração, e os BALAs são considerados úteis como tratamento auxiliar para esse controle. Alguns BALAs estão disponíveis em produtos associados com um CSI (Fig. 29.1). Os efeitos adversos dos BALAs são similares aos dos BALAs.

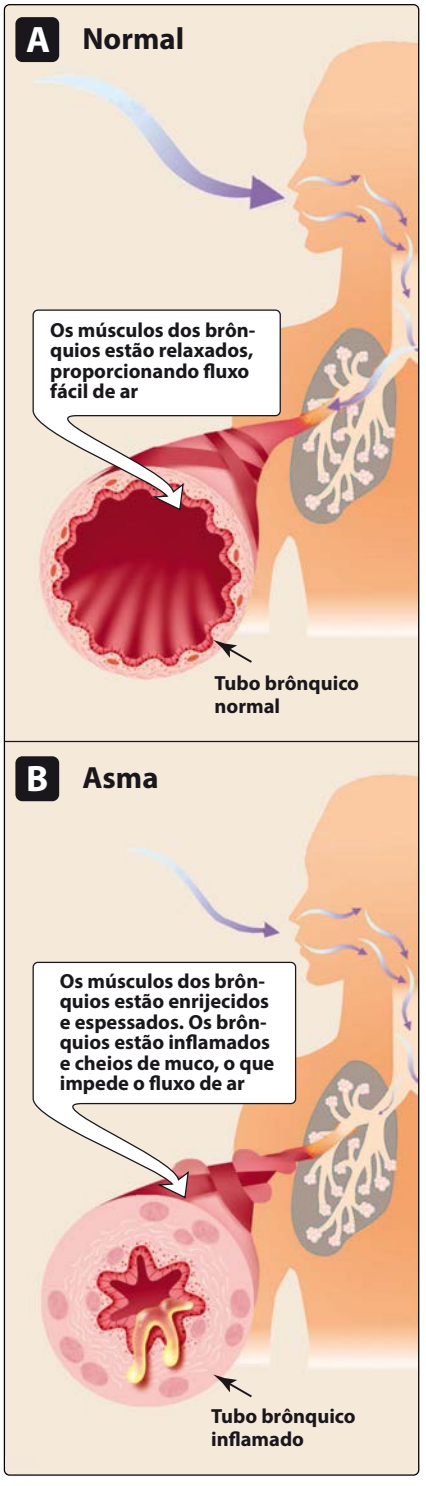



**Figura 29.2**

Comparação do brônquio de um indivíduo normal e de um asmático.

booksmedicos.org

| CLASSIFICAÇÃO | EPISÓDIOS BRONCO-CONSTRITIVOS | RESULTADOS DO PICO DE FLUXO OU ESPIROMETRIA | CONTROLE A LONGO PRAZO | ALÍVIO RÁPIDO DE SINTOMAS |
|---|---|---|---|---|
| Intermitente | Em menos de dois dias por semana | Próximo do normal* | Nenhuma medicação diária | $\beta_2$-agonistas de curta ação |
| Leve persistente | Mais que dois dias por semana, mas não diário | Próximo do normal* | ICS dose-baixa | $\beta_2$-agonistas de curta ação |
| Moderado persistente | Diário | 60 a 80% do normal | ICS dose baixa + BALA<br>OU<br>ICS dose média | $\beta_2$-agonistas de curta ação |
| Grave persistente | Contínuo | Menos de 60% do normal | ICS dose média + BALA<br>OU<br>ICS dose alta + BALA | $\beta_2$-agonistas de curta ação |

**Figura 29.3**

Regras para o tratamento da asma. Em todos os pacientes asmáticos, o alívio rápido é proporcionado por um $\beta_2$-agonista de curta ação, conforme necessário, para controle dos sintomas. *Oitenta por cento ou mais da função prognosticada.

ICS, inalação de corticosteroide; BALA, $\beta_2$-agonista de longa ação.

## D. Corticosteroides

Os CSIs são os fármacos de escolha para controle de longo prazo em pacientes com algum grau de asma persistente (Fig. 29.3). Os corticosteroides inibem a liberação de ácido araquidônico por meio da inibição da fosfolipase $A_2$, produzindo, assim, efeito anti-inflamatório direto nas vias aéreas (Fig. 29.4). O mecanismo de ação dos corticosteroides é apresentado no Capítulo 27. Nenhuma outra medicação é tão eficaz como os CSIs no controle da asma em longo prazo em crianças e adultos. Para controlar a inflamação de modo eficaz, os glicocorticoides devem ser usados regularmente. A asma grave e persistente pode exigir o uso de glicocorticoide oral, por um curto período de tempo.

1. **Ações no pulmão:** Os CSIs não afetam diretamente o músculo liso das vias aéreas. Ao contrário, os CSIs inalados visam diretamente à inflamação subjacente das vias aéreas, diminuindo a cascata inflamatória (eosinófilos, macrófagos e linfócitos T), revertendo o edema de mucosa, diminuindo a permeabilidade dos capilares e inibindo a liberação de leucotrienos. Após vários meses de uso regular, os CSIs reduzem a hiper-reatividade do músculo liso das vias aéreas a vários estímulos broncoconstritores, como alérgenos, irritantes, ar frio e exercício.

2. **Vias de administração:**

   a. **Inalação:** O desenvolvimento de CSI reduziu acentuadamente a necessidade do tratamento corticosteroide sistêmico para controle da asma. Contudo, como com todas as medicações inalatórias, a técnica de inalação apropriada é crítica para o sucesso do tratamento (ver a seção V, Técnica de Inalação).

   b. **Oral/sistêmico:** Os pacientes com agravamento da asma (estado asmático) podem precisar de *metilprednisolona* por via intravenosa (IV) ou *prednisona* por via oral para diminuir a inflamação das vias aéreas. Na maioria dos casos, não ocorre

booksmedicos.org

supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal durante o breve curso do "pico" de *prednisona* por via oral, usado geralmente nas crises asmáticas. Por isso, não é necessária a redução gradual da dosagem antes da suspensão. Devido ao aumento da incidência de efeitos adversos com o uso oral, a manutenção crônica com administração sistêmica de corticosteroides deve ser reservada para os pacientes que não são controlados com um CSI.

3. **Efeitos adversos:** Os glicocorticoides administrados por via oral ou parenteral têm uma variedade de efeitos adversos potencialmente graves (ver Cap. 27), ao passo que os CSIs, particularmente se forem usados com o espaçador, apresentam poucos efeitos sistêmicos. A deposição do CSI na mucosa oral e laríngea pode causar efeitos adversos, como candidíase orofaríngea (devido à imunossupressão local) e rouquidão. Os pacientes devem ser aconselhados a lavar a boca com água fazendo gargarejo para diminuir esses efeitos adversos.

## III. FÁRMACOS ALTERNATIVOS PARA O TRATAMENTO DA ASMA

Os fármacos descritos a seguir são úteis no tratamento de asma em pacientes mal controlados com o tratamento convencional ou que apresentam efeitos adversos devidos ao corticosteroide. Esses fármacos devem ser usados junto com os CSIs, e não como medicação única.

### A. Modificadores leucotrienos

Os leucotrienos (LTs) $B_4$ e os cisteinil-leucotrienos $LTC_4$, $LTD_4$ e $LTE_4$ são produtos do metabolismo do ácido araquidônico pela via da 5-lipoxigenase e parte da cascata inflamatória. A 5-lipoxigenase é encontrada em células de origem mieloide, tais como mastócitos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos. O $LTB_4$ é um potente atraidor químico de neutrófilos e eosinófilos, ao passo que os cisteinil-leucotrienos promovem contração de músculos lisos bronquiolares, aumentam a permeabilidade endotelial e promovem a secreção de muco. A *zileutona* é um inibidor seletivo e específico da 5-lipoxigenase, prevenindo a formação de $LTB_4$ e de cisteinil-leucotrienos. Como *zafirlucaste* e *montelucaste* são antagonistas seletivos do receptor cisteinil-leucotrieno-1, eles bloqueiam os efeitos dos cisteinil-leucotrienos (Fig. 29.4). Os três fármacos são aprovados para prevenir os sintomas da asma. Eles não devem ser usados em situações em que é necessária a broncodilatação imediata. Os antagonistas do receptor LT também são eficazes na prevenção do broncoespasmo induzido por exercício.

1. **Farmacocinética:** Os três fármacos são ativos por via oral e se ligam extensamente às proteínas. Alimentos impedem a absorção do *zafirlucaste.* Os fármacos são extensamente biotransformados no fígado. *Zileutona* e seus metabólitos são excretados na urina, e *zafirlucaste, montelucaste* e seus metabólitos sofrem excreção biliar.

2. **Efeitos adversos:** Ocorre elevação das enzimas hepáticas no soro com os três fármacos, exigindo monitoração periódica e interrupção do tratamento quando as enzimas excedem em 3 a 5 vezes o limite normal superior. Outros efeitos incluem cefaleia e dispepsia. *Zafirlucaste* inibe as isoenzimas 2C8, 2C9 e 3A4 do CYP450, e *zileutona* inibe CYP1A2.

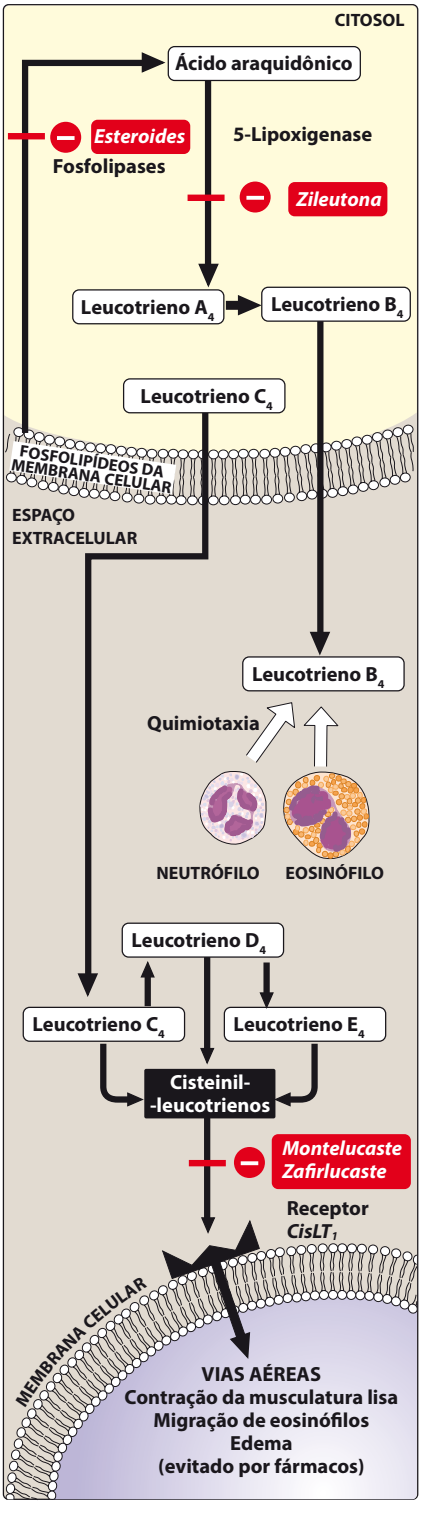



**Figura 29.4**

Locais de ação para várias medicações respiratórias.

$CysLT_1$, cisteinil-leucotrieno-1.

booksmedicos.org

### B. Cromolina

*Cromolina* é um anti-inflamatório profilático que inibe a desgranulação e a liberação de histamina dos mastócitos. É um tratamento alternativo contra a asma leve persistente. Contudo, não é útil no manejo dos ataques agudos de asma, pois não é um broncodilatador. A *cromolina* está disponível como solução para nebulização para uso na asma. Devido a sua curta duração de ação, este fármaco exige três ou quatro dosificações por dia, o que afeta a aderência e limita o seu uso. Os efeitos adversos são mínimos e incluem tosse, irritação e gosto desagradável.

### C. Antagonistas colinérgicos

Os anticolinérgicos bloqueiam a contração dos músculos lisos das vias aéreas e a secreção de muco mediadas pelo vago (ver Cap. 5). Por inalação, o *ipratrópio*, um derivado quaternário da *atropina,* não é recomendado para o tratamento de rotina do broncoespasmo agudo na asma, pois tem início de ação muito mais lento do que os BACAs. Contudo, pode ser útil em pacientes incapazes de tolerar BACAs ou pacientes com DPOC concomitante. O *ipratrópio* também oferece vantagem adicional quando é usado com um BACA para o tratamento de crises agudas de asma em pronto-socorros. Os efeitos adversos, como xerostomia e gosto amargo, são relacionados com os efeitos anticolinérgicos locais.

### D. Teofilina

A *teofilina* é um broncodilatador que promove alívio na obstrução das vias aéreas na asma crônica e diminui seus sintomas. Ela também possui atividade anti-inflamatória, embora o mecanismo seja obscuro. Antigamente, a *teofilina* foi a base do tratamento da asma, sendo amplamente substituída pelos $\beta_2$-agonistas e corticosteroides, devido à estreita janela terapêutica, ao perfil de efeitos adversos e ao potencial de interações medicamentosas. Dosagens excessivas podem causar convulsões ou arritmias potencialmente fatais. A *teofilina* é biotransformada no fígado e é substrato de CYP1A2 e CYP3A4. Tem numerosas interações medicamentosas. Deve ser feita monitoração da concentração sérica quando a *teofilina* é usada cronicamente.

### E. Omalizumabe

O *omalizumabe* é um anticorpo monoclonal derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE) humana. Isso diminui a ligação do IgE ao seu receptor na superfície dos mastócitos e basófilos. A diminuição da ligação do IgE na superfície limita a liberação de mediadores da resposta alérgica. O *omalizumabe* é indicado no tratamento da asma persistente moderada ou grave em pacientes que são mal controlados com o tratamento convencional. Seu uso é limitado devido ao elevado custo, à via subcutânea (SC) de administração e ao perfil de efeitos adversos. Os efeitos adversos incluem reação anafilática grave (rara), artralgias e urticária. Foram relatadas malignidades secundárias.

## IV. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC é uma obstrução crônica e irreversível do fluxo aéreo. Geralmente é progressiva. Os sintomas incluem tosse, produção excessiva de muco, compressão torácica, falta de ar, dificuldade de dormir e fadiga.

booksmedicos.org

Ainda que os sintomas sejam similares aos da asma, a característica **irreversível** da obstrução ao fluxo de ar da DPOC é uma das diferenças mais significativas entre as doenças. O fumo é o maior fator de risco da DPOC e está ligado diretamente com o declínio progressivo da função pulmonar, demonstrado pelo volume expiratório forçado em um segundo ($VEF_1$). Parar e/ou evitar continuamente de fumar é recomendado independentemente do estágio e da gravidade da DPOC e da idade do paciente. O tratamento farmacológico da DPOC é direcionado ao alívio dos sintomas e à prevenção da progressão da doença. Infelizmente, vários pacientes ainda experimentam declínio da função pulmonar com o tempo, apesar dos cuidados disponíveis.

## A. Broncodilatadores

A inalação de broncodilatadores, incluindo os $\beta_2$-agonistas adrenérgicos e os anticolinérgicos (*ipratrópio* e *tiotrópio*), são a base do tratamento da DPOC (Fig. 29.5). Esses fármacos aumentam o fluxo aéreo, aliviam os sintomas e diminuem a taxa de exacerbações. Os fármacos de longa ação, BALAs e *tiotrópio*, são o tratamento de primeira escolha para todos os pacientes, exceto aqueles que estão sob risco baixo com menos sintomas. A associação de um anticolinérgico e um $\beta_2$-agonista pode ser útil em pacientes com respostas inadequadas a um broncodilatador simples inalado.

| GRUPO DO PACIENTE | PRIMEIRA ESCOLHA RECOMENDADA | ESCOLHA ALTERNATIVA |
|---|---|---|
| **A**<br>Baixo risco<br>Poucos sintomas | Anticolinérgico de curta ação quando necessário<br>OU<br>$\beta_2$-agonista de curta ação quando necessário | Anticolinérgico de longa ação<br>OU<br>$\beta_2$-agonista de longa ação<br>OU<br>$\beta_2$-agonista de curta ação + anticolinérgico de curta ação |
| **B**<br>Baixo risco<br>Mais sintomas | Anticolinérgico de longa ação<br>OU<br>$\beta_2$-agonista de longa ação | Anticolinérgico de longa ação + $\beta_2$-agonista de longa ação |
| **C**<br>Alto risco<br>Poucos sintomas | Inalação de corticosteroide + $\beta_2$-agonista de longa ação<br>OU<br>Anticolinérgico de longa ação | Anticolinérgico de longa ação + $\beta_2$-agonista de longa ação<br>OU<br>Anticolinérgico de longa ação + inibidor da PDE-4<br>OU<br>$\beta_2$-agonista de longa ação + inibidor da PDE-4 |
| **D**<br>Alto risco<br>Mais sintomas | ICS + $\beta_2$-agonista de longa ação<br>E/OU<br>Anticolinérgico de longa ação | ICS + $\beta_2$-agonista de longa ação + anticolinérgico de longa ação<br>OU<br>ICS + $\beta_2$-agonista de longa ação + inibidor da PDE-4<br>OU<br>Anticolinérgico de longa ação + $\beta_2$-agonista de longa ação<br>OU<br>Anticolinérgico de longa ação + inibidor da PDE-4 |

**Figura 29.5**

Regras para o tratamento farmacológico da DPOC estável.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICS, inalação de corticosteroide; PDE-4, fosfodiesterase-4. Nota: risco significa risco de agravamento da DOPC.

booksmedicos.org

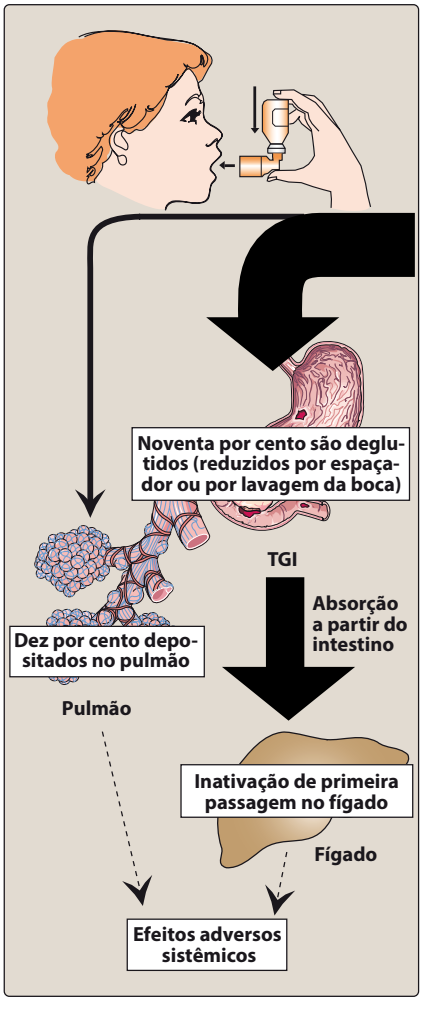



**Figura 29.6**

Farmacocinética dos glicocorticoides inalados.
TGI, trato gastrintestinal.

### B. Corticosteroides

O acréscimo de um CSI a um broncodilatador de longa ação pode melhorar os sintomas, a função pulmonar e a qualidade de vida em pacientes de DPOC com $VEF_1$ de menos de 60% do predito. Contudo, o uso de um CSI está associado com aumento do risco de pneumonia e, por isso, deve ser limitado a esses pacientes. Ainda que usados com frequência nas exacerbações agudas, os corticosteroides orais não são recomendados para o tratamento de longa duração.

### C. Outros fármacos

*Roflumilaste* é um inibidor da fosfodiesterase-4 de uso oral, empregado para diminuir as exacerbações em pacientes com bronquite crônica grave. Embora sua atividade não esteja bem definida na DPOC, teoriza-se que reduz a inflamação aumentando os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) nas células pulmonares. *Roflumilaste* não é broncodilatador e não é indicado para o alívio do broncoespasmo agudo. Seu uso é limitado por efeitos adversos comuns, incluindo náuseas, êmese, diarreia e cefaleia. Como na asma, o uso de *teofilina* foi largamente substituído por broncodilatadores de longa ação, mais eficazes e tolerados.

## V. TÉCNICA DE INALAÇÃO

A técnica inalatória apropriada difere entre inalador de dose mensurada (IDM) e inalador de pó seco (IPS); portanto, a avaliação regular da técnica é crítica para o sucesso do tratamento.

### A. Inaladores de dose mensurada e de pó seco

Os IDMs têm propelentes que ejetam a medicação ativa do recipiente. Os pacientes devem ser instruídos para inalar de modo lento e profundo imediatamente antes e durante a atuação do inalador, para evitar a deposição do fármaco na mucosa laríngea, em vez da musculatura lisa dos brônquios. Uma grande fração (geralmente 80-90%) dos glicocorticoides inalados se deposita na boca e faringe ou é deglutida (Fig. 29.6). O restante, 10-20% da dose de glicocorticoide inalada, que não é deglutida, se deposita nas vias aéreas. Se o CSI não é inalado corretamente, a absorção sistêmica e os efeitos adversos são muito mais prováveis. Os IPSs necessitam de técnica inalatória diferente. Os pacientes devem ser instruídos para inalar rápida e profundamente para otimizar o envio do fármaco aos pulmões.

### B. Espaçadores

O espaçador é uma câmara de grande volume conectada a um IDM. A câmara reduz a velocidade do aerossol injetado antes de ele entrar na boca, permitindo que as partículas grandes do fármaco se depositem no aparelho. As menores partículas do fármaco, e de maior velocidade, são menos propensas a se depositar na boca e mais propensas a alcançar os tecidos-alvo nas vias respiratórias (Fig. 29.7). Os espaçadores melhoram a oferta dos glicocorticoides inalados e são recomendados para praticamente todos os pacientes. Os pacientes devem ser aconselhados a lavar ou enxaguar os espaçadores para reduzir o risco de crescimento de bactérias e fungos indutores de ataque de asma.

booksmedicos.org

## VI. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR RINITE ALÉRGICA

A rinite é uma inflamação das membranas mucosas do nariz e é caracterizada por espirros, prurido nasal e ocular, rinorreia aquosa, congestão nasal e, algumas vezes, tosse improdutiva. A crise pode ser desencadeada pela inalação de um alérgeno (como pó, pólen ou pelos de animais). O material estranho interage com mastócitos revestidos com a IgE gerada em resposta à exposição prévia ao alérgeno. Os mastócitos liberam mediadores, como histamina, LTs e fatores de quimiotaxia, que promovem espasmo bronquiolar e espessamento da mucosa por edema e infiltração celular. Os anti-histamínicos e/ou corticosteroides intranasais são preferidos contra a rinite alérgica.

### A. Anti-histamínicos (bloqueadores do receptor $H_1$)

Os anti-histamínicos são úteis no manejo dos sintomas de rinite alérgica causada pela liberação de histamina (espirros, rinorreia aquosa e prurido nasal e ocular). Contudo, eles são mais eficazes na prevenção dos sintomas do que no tratamento após o aparecimento dos sintomas. Dispositivos de aplicação oftálmica e nasal dos anti-histamínicos estão disponíveis para colocação mais precisa. Os anti-histamínicos de primeira geração, como *difenidramina* e *clorfeniramina*, geralmente não são preferidos por causa dos efeitos adversos, como sedação, limitações na performance e outros efeitos anticolinérgicos (ver Cap. 30). Os anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., *fexofenadina*, *loratadina*, *desloratadina*, *cetirizina* e *azelastina* intranasal) costumam ser mais bem tolerados. A combinação de anti-histamínicos com descongestionantes (ver a seguir) é eficaz quando a congestão é uma característica da rinite.

### B. Corticosteroides

Corticosteroides intranasais, como *beclometasona*, *budesonida*, *fluticasona*, *ciclesonida*, *mometasona* e *triancinolona*, são as medicações mais eficazes para tratamento da rinite alérgica. Eles melhoram espirros, prurido, rinorreia e congestão nasal. A absorção sistêmica é mínima, e os efeitos adversos do tratamento intranasal dos corticosteroides é localizado. Incluem-se irritação e sangramento nasal, dor de garganta e raramente candidíase. Para evitar a absorção sistêmica, os pacientes devem ser instruídos a não inalar profundamente quando administrarem esses fármacos, porque o tecido-alvo está no nariz e não nos pulmões ou na garganta. Para pacientes com rinite crônica, a melhora pode não ser percebida antes de 1 a 2 semanas após iniciar o tratamento.

### C. Agonistas α-adrenérgicos

Os α-agonistas adrenérgicos de curta ação ("descongestionantes nasais"), como a *fenilefrina*, contraem as arteríolas dilatadas na mucosa nasal e reduzem a resistência das vias aéreas. A *oximetazolina* com ação mais longa também está disponível. Quando administrados como aerossol, esses fármacos apresentam um início de ação rápido e poucos efeitos sistêmicos. Infelizmente, as formulações intranasais de agonistas α-adrenérgicos não devem ser usadas por mais de 3 dias, pelo risco de congestão nasal de rebote (rinite medicamentosa). Por essa razão, os α-adrenérgicos não têm lugar no tratamento da rinite alérgica

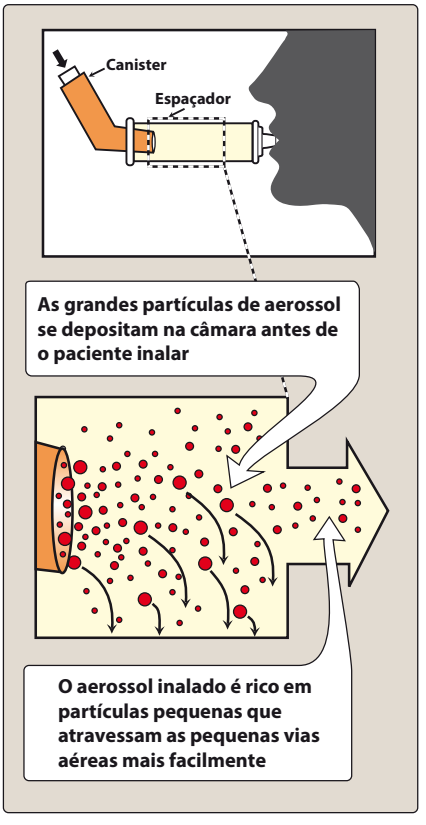



**Figura 29.7**
Efeito de um espaçador na liberação de um aerossol inalado.

booksmedicos.org

de longa duração. A administração de agonistas α-adrenérgicos por via oral resulta em duração de ação mais longa, mas também aumenta os efeitos sistêmicos. Como com as formulações intranasais, o uso regular de agonistas α-adrenérgicos (*fenilefrina* e *pseudoefedrina*) isolado ou em combinação com anti-histamínicos não é recomendado.

### D. Outros fármacos

A *cromolina* intranasal pode ser útil na rinite alérgica, particularmente quando administrada antes do contato com um alérgeno. Para otimizar o efeito terapêutico da cromolina, as dosificações devem iniciar de 1 a 2 semanas antes da exposição ao alérgeno. Existe disponível uma formulação nasal de venda livre contendo *cromolina*. Embora potencialmente inferior aos outros tratamentos, alguns antagonistas LT são eficazes contra rinite alérgica como monoterapia ou em associação com outros fármacos. Eles podem ser uma opção razoável para pacientes que também sofrem de asma. Uma formulação intranasal de *ipratrópio* está disponível para tratar a rinorreia associada com rinite alérgica e o resfriado comum. Ela não alivia os espirros e a congestão nasal.

## VII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR TOSSE

A tosse é um mecanismo de defesa importante do sistema respiratório contra os irritantes e é uma causa comum para a procura por cuidados médicos. A tosse incoercível tem diversas etiologias, como resfriado comum, sinusite e/ou doença respiratória crônica subjacente. Em alguns casos, a tosse pode ser um reflexo de defesa eficaz contra uma infecção bacteriana subjacente e não deve ser suprimida. Antes de combater a tosse, é importante identificar suas causas para assegurar que o tratamento antitussivo é apropriado. A prioridade sempre é tratar a causa subjacente, quando possível.

### A. Opioides

A *codeína*, um opioide, diminui a sensibilidade do centro da tosse no sistema nervoso central (SNC) aos estímulos periféricos e diminui a secreção da mucosa. Esse efeito terapêutico ocorre com dosagens menores do que as necessárias para analgesia. Contudo, podem ocorrer efeitos adversos comuns, como constipação, disforia e fadiga. Além disso, a *codeína* tem potencial de viciar (ver Cap. 14). O *dextrometorfano* é um derivado sintético da *morfina* que não tem efeito analgésico em dosagens antitussivas. Em dosagens baixas, tem baixo potencial viciante. Contudo, tem potencial de abuso, apesar de causar disforia em doses elevadas. O *dextrometorfano* tem perfil de efeitos adversos significativamente mais seguro do que o da *codeína* e eficácia similar na supressão da tosse. *Guaifenesina*, um expectorante, está disponível como formulação de ingrediente único e também um ingrediente comum em combinação com *codeína* ou *dextrometorfano*.

### B. Benzonatato

Diferentemente dos opioides, o *benzonatato* suprime o reflexo da tosse por ação periférica. Ele anestesia os receptores de estiramento localizados nas passagens respiratórias, nos pulmões e na pleura. Os efeitos adversos incluem tontura e dormência na língua, na boca e na garganta. Esses efeitos adversos localizados podem ser particularmente problemáticos se as cápsulas são rompidas ou mascadas e o fármaco entra em contato direto com a mucosa oral.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

29.1 Uma menina de 12 anos com história de asma queixa-se de tosse, dispneia e respiração ofegante após visitar um centro de equitação. Os sintomas se tornaram tão graves que os pais a levaram ao pronto-socorro. Qual dos seguintes fármacos é o mais apropriado para reverter rapidamente a broncoconstrição?

A. *Fluticasona* por inalação.
B. *Beclometasona* por inalação.
C. *Salbutamol* por inalação.
D. *Propranolol* intravenoso.
E. *Teofilina* oral.

Resposta correta = C. A inalação de um $\beta_2$-agonista de ação rápida, como o *salbutamol*, normalmente proporciona broncodilatação imediata. Uma crise asmática aguda com frequência requer corticosteroides intravenosos, como a *metilprednisolona*. A inalação de *beclometasona* e *fluticasona* trata a inflamação crônica das vias aéreas, mas não proporciona efeito imediato. O *propranolol* é um β-bloqueador não seletivo e agrava a broncoconstrição do paciente. A *teofilina* foi amplamente substituída pelos $\beta_2$-agonistas e não é mais recomendada no broncoespasmo agudo.

29.2 Uma menina de 9 anos de idade sofre de asma grave que exigiu três hospitalizações no último ano. Agora ela está recebendo um tratamento que reduziu significativamente a frequência dessas crises graves. Qual dos seguintes tratamentos é o responsável mais provável por essa melhora?

A. *Salbutamol* por inalação.
B. *Ipratrópio* por inalação.
C. *Fluticasona* por inalação.
D. *Teofilina* oral.
E. *Zafirlucaste* oral.

Resposta correta = C. Administração de um corticosteroide diretamente nos pulmões reduz significativamente a frequência dos ataques graves de asma. Essa vantagem é acompanhada de um risco mínimo dos efeitos adversos sistêmicos graves decorrentes do tratamento por via oral de corticosteroide. O *sabutamol* é usado apenas para tratar episódios agudos de asma. Os demais fármacos podem reduzir a gravidade das crises, mas não no mesmo grau ou consistência da *fluticasona* (ou outro corticosteroide).

29.3 Um homem de 68 anos tem DPOC com obstrução moderada das vias aéreas. Apesar de usar *salmeterol* duas vezes ao dia, como prescrito, ele relata sintomas continuados de falta de ar com esforço leve. Qual dos seguintes fármacos seria mais apropriado para ser acrescentado ao tratamento em curso?

A. Corticosteroide sistêmico.
B. *Salbutamol*.
C. *Tiotrópio*.
D. *Roflumilaste*.
E. *Teofilina*.

Resposta correta = C. O acréscimo de um broncodilatador anticolinérgico ao BALA *salmeterol* é apropriado e oferece vantagem terapêutica adicional. Corticosteroides sistêmicos são usados no combate a exacerbações em pacientes com DPOC, mas não são recomendados para uso crônico. O acréscimo do BACA (*salbutamol*) é menos provável de oferecer vantagem adicional, pois o paciente já usa um fármaco com o mesmo mecanismo de ação. *Roflumilaste* não é indicado, pois o paciente tem apenas uma obstrução moderada das vias aéreas. A *teofilina* é um broncodilatador de uso oral que é benéfico somente em alguns pacientes com DPOC estável. Contudo, devido ao seu potencial tóxico, seu uso não é recomendado rotineiramente.

29.4 Uma paciente de 58 anos que trabalha com cerâmica teve alta no hospital com agravamento de DPOC. Essa foi a terceira hospitalização no ano para a condição, embora a paciente relate apenas sintomas leves entre as exacerbações. A paciente foi mantida no mesmo regime de tratamento prévio à sua admissão, com inalação de *salmeterol* duas vezes ao dia e inalação de *ipratrópio* uma vez ao dia. O seu $VEF_1$ está abaixo de 60%. Qual das seguintes é uma mudança apropriada na sua medicação?

A. Adicionar o uso de corticosteroide sistêmico.
B. Descontinuar o *tiotrópio*.
C. Descontinuar o *salmeterol*.
D. Trocar o *salmeterol* por um medicamento que associa um BALA e um corticosteroide inalatório (p. ex., *salmeterol* + *fluticasona* em IPS).
E. Adicionar o uso de *teofilina*.

Resposta correta = D. A adição de um corticosteroide por via inalatória pode proporcionar alívio adicional, pois o paciente tem obstrução significativa das vias aéreas e exacerbações frequentes que exigem hospitalização. Corticosteroides por via sistêmica são usados somente por curto tempo para tratar exacerbações em pacientes com DPOC e não são recomendados para uso crônico. Rotineiramente, não é recomendado interromper o uso de um broncodilatador de longa ação, a menos que o paciente apresente efeitos adversos ou não tenha benefício terapêutico. Neste caso, o paciente relata apenas sintomas leves entre as exacerbações, sugerindo que está se beneficiando de ambos os broncodilatadores. A teofilina é um broncodilatador oral que somente é benéfico em alguns pacientes com DPOC estável. Contudo, devido ao seu potencial tóxico, seu uso não é recomendado rotineiramente.

booksmedicos.org

29.5 Um homem de 32 anos e anamnese de adição a ópio se apresenta com sintomas de infecção do sistema respiratório superior há 5 dias. É determinado que é de natureza viral, e nenhum tratamento da infecção subjacente é apropriado. Qual dos seguintes é um tratamento sintomático apropriado para a tosse deste paciente?

A. *Guaifenesina* + *dextrometorfano.*
B. *Guaifenesina* + *codeína.*
C. *Cromolina.*
D. *Benzonatato.*
E. *Montelucaste.*

Resposta correta = D. O *benzonatato* suprime o reflexo da tosse por ação periférica e não tem potencial de abuso. O *dextrometorfano*, derivado opioide, e a *codeína*, um opioide, têm ambos potencial de abuso. A *cromolina* e o *montelucaste* não são indicados para supressão da tosse.

29.6 Devido ao mecanismo de ação anti-inflamatório, qual dos seguintes medicamentos requer administração regular para o tratamento da asma?

A. *Tiotrópio* IDM.
B. *Salmeterol* IPS.
C. *Mometasona* IPS.
D. *Salbutamol* IDM.

Resposta correta = C. Os corticosteroides por via inalatória têm propriedades anti-inflamatórias nas vias aéreas e requererem dosificações regulares para serem eficazes. O *tiotrópio* é recomendado para o tratamento da DPOC, não contra asma. *Salmeterol* e *salbutamol* são broncodilatadores e não têm propriedades anti-inflamatórias.

29.7 Todos os seguintes são anti-histamínicos preferidos no tratamento da rinite alérgica, EXCETO:

A. *Clorfeniramina.*
B. *Fexofenadina.*
C. *Loratadina.*
D. *Cetirizina.*
E. *Azelastina* intranasal.

Resposta correta = A. A *clorfeniramina* é um anti-histamínico de primeira geração e geralmente não é o tratamento preferido devido aos riscos dos efeitos adversos, como sedação, limitações de performance e outros efeitos anticolinérgicos. Todos os demais fármacos são anti-histamínicos de segunda geração e são geralmente mais bem tolerados, tornando-os preferidos contra a rinite alérgica.

29.8 Qual dos seguintes fármacos inibe a ação da 5-lipoxigenase e consequentemente a ação do $LTB_4$ e do cisteinil-leucotrieno?

A. *Cromolina.*
B. *Zafirlucaste.*
C. *Zileutona.*
D. *Montelucaste.*
E. *Teofilina.*

Resposta correta = C. A *zileutona* é o único inibidor da 5-lipoxigenase disponível. Ainda que *zafirlucaste* e *montelucaste* inibam os efeitos dos LTs, eles o fazem bloqueando o próprio receptor. A *cromolina* inibe a desgranulação dos mastócitos e a liberação de histamina. A *teofilina* é um broncodilatador que não tem efeito em LTs.

29.9 Qual das seguintes alternativas descreve apropriadamente a técnica de inalação de um IPS?

A. Inale lenta e profundamente logo antes e durante a atuação do inalador.
B. Use uma câmara de grande volume (espaçador) para diminuir a deposição do fármaco na boca causada pela técnica de inalação imprópria.
C. Inale rápida e profundamente para otimizar a entrega do fármaco aos pulmões.
D. Lave a boca com água por bochechos antes de usar o inalador para diminuir a possibilidade de eventos adversos.

Resposta correta = C. Inalação rápida e profunda é requerida para uso eficaz de IPS. Inalação lenta e profunda e o uso de espaçador descrevem a técnica associada com um IDM, não IPS. A lavagem da boca pode ser apropriada para ambos os inaladores se a medicação administrada for um corticosteroide inalatório, mas isso deve ser feito depois do uso do inalador, não antes do uso.

29.10 Qual das seguintes categorias de fármacos contra rinite alérgica mais provavelmente está associada com rinite medicamentosa diante do uso prolongado (congestão nasal de rebote)?

A. Corticosteroide sistêmico.
B. Descongestionante intranasal.
C. Antagonista dos LTs.
D. Anti-histamínico oral.

Resposta correta = B. Descongestionantes intranasais não devem ser usados por mais de 3 dias devido ao risco de congestão nasal de rebote (rinite medicamentosa). Por essa razão, os $\alpha$-adrenérgicos não têm lugar no tratamento da rinite alérgica de longa duração.

booksmedicos.org

# 30

# Anti-histamínicos

Thomas A. Panavelil

## I. RESUMO

A histamina é um mensageiro químico gerado principalmente nos mastócitos. Por meio de sistemas receptores múltiplos, ela medeia uma ampla quantidade de respostas celulares, incluindo as reações alérgicas e inflamatórias, a secreção de ácido gástrico e a neurotransmissão em algumas regiões do cérebro. A histamina não possui aplicações clínicas, mas os fármacos que interferem na sua ação (anti-histamínicos ou bloqueadores do receptor da histamina) têm importantes aplicações terapêuticas. A Figura 30.1 apresenta um resumo dos anti-histamínicos.

### A. Localização, síntese e liberação da histamina

1. **Localização:** A histamina está presente em praticamente todos os tecidos, com quantidades significativas nos pulmões, na pele, nos vasos sanguíneos e no trato gastrintestinal. É encontrada em altas concentrações nos mastócitos e basófilos. No cérebro, a histamina funciona como neurotransmissor. Ela também ocorre como componente de venenos e nas secreções de picadas de insetos.

2. **Síntese:** A histamina é uma amina formada pela descarboxilação do aminoácido histidina pela histidina-descarboxilase, que está presente nas células de todo o organismo, inclusive nos neurônios, nas células parietais gástricas e nos mastócitos e basófilos (Fig. 30.2). Nos mastócitos, a histamina é armazenada em grânulos. Se a histamina não é armazenada, ela é rapidamente inativada pela diaminoxidase.

3. **Liberação:** Na maioria das vezes, a histamina é apenas um de vários mediadores químicos liberados em resposta ao estímulo. O estímulo para liberação de histamina nos tecidos pode incluir a

**ANTI-HISTAMÍNICOS $H_1$**

*Alcaftadina*
*Azelastina*
*Bepotastina*
*Bronfeniramina*
*Cetirizina*
*Cetotifeno*
*Ciclizina*
*Ciproeptadina*
*Clemastina*
*Clorfeniramina*
*Desloratadina*
*Difenidramina*
*Dimenidrinato*
*Doxilamina*
*Emedastina*
*Fexofenadina*
*Hidroxizina*
*Levocetirizina*
*Loratadina*
*Meclizina*
*Olopatadina*
*Prometazina*

**Figura 30.1**
Resumo dos anti-histamínicos.

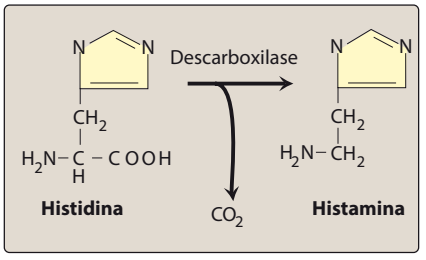



**Figura 30.2**
Biossíntese da histamina.

booksmedicos.org

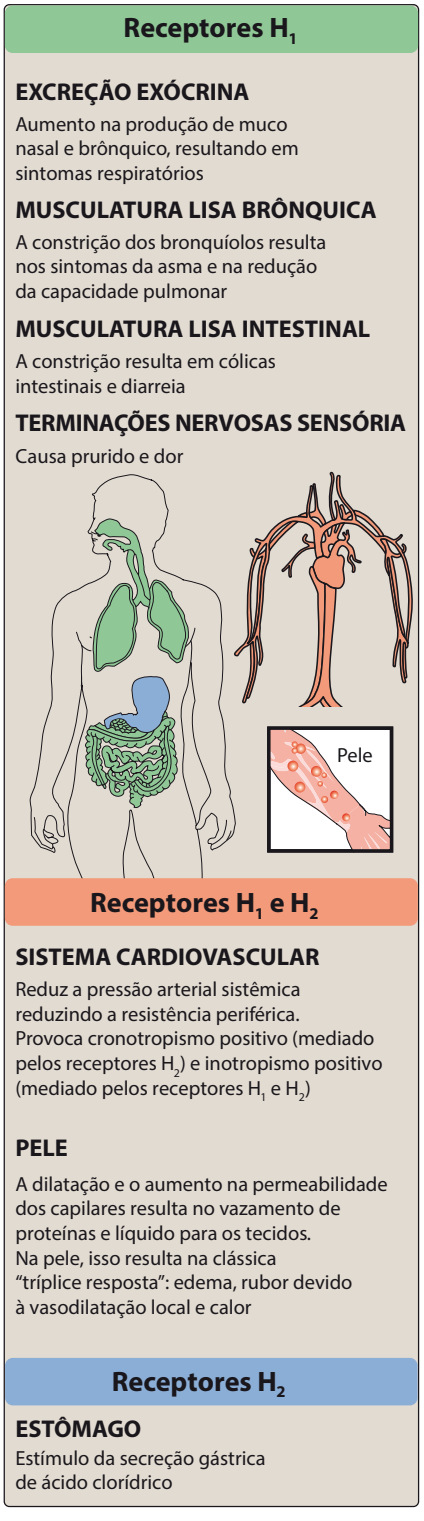



**Figura 30.3**
Ações da histamina.

destruição das células como resultado de frio, de toxinas de organismos, de venenos de insetos e aranhas e de traumas. As alergias e anafilaxias também podem desencadear a liberação significativa de histamina.

### B. Mecanismo de ação

A histamina liberada em resposta a certos estímulos exerce seus efeitos ligando-se a vários tipos de receptores específicos ($H_1$, $H_2$, $H_3$ e $H_4$). Os receptores $H_1$ e $H_2$ são amplamente expressados e são alvos de fármacos com utilidade clínica. A histamina tem um amplo espectro de efeitos farmacológicos mediados pelos receptores $H_1$ e $H_2$. Por exemplo, os receptores $H_1$ são importantes na produção de contração da musculatura lisa e no aumento da permeabilidade dos capilares (Fig. 30.3). A histamina promove vasodilatação dos pequenos vasos sanguíneos devido à liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular. Além disso, a histamina pode aumentar a secreção de citocinas pró-inflamatórias em vários tipos de células e em tecidos locais. Os receptores $H_1$ medeiam vários processos patológicos, incluindo rinite alérgica, dermatite atópica, conjuntivite, urticária, broncoconstrição, asma e anafilaxia. A histamina ainda estimula as células parietais do estômago, causando aumento na secreção ácida pela ativação de receptores $H_2$.

### C. O papel na alergia e na anafilaxia

Os sintomas resultantes da injeção intravenosa (IV) de histamina são semelhantes àqueles associados ao choque anafilático e às reações alérgicas. Estes incluem a contração da musculatura lisa das vias aéreas, o estímulo das secreções, a dilatação e o aumento da permeabilidade dos capilares e o estímulo das terminações nervosas sensitivas. Os sintomas associados à alergia e ao choque anafilático resultam da liberação de certos mediadores dos seus locais de armazenamento. Tais mediadores incluem histamina, serotonina, leucotrienos e o fator quimiotático dos eosinófilos da anafilaxia. Em alguns casos, esses mediadores provocam uma reação alérgica localizada, produzindo, por exemplo, reações na pele e no trato respiratório. Em outras condições, podem causar uma resposta anafilática generalizada. Acredita-se que a diferença entre essas duas situações resulte dos diferentes locais dos quais os mediadores são liberados e da velocidade da liberação. Por exemplo, se a liberação de histamina é lenta o suficiente para permitir sua inativação antes que penetre na corrente sanguínea, o resultado é uma reação alérgica localizada. No entanto, se a liberação de histamina é rápida demais para a inativação ser eficiente, ocorre uma reação anafilática generalizada.

## II. ANTI-HISTAMÍNICOS $H_1$

O termo "anti-histamínico" refere-se primariamente aos bloqueadores dos receptores $H_1$ clássicos. Os bloqueadores dos receptores $H_1$ podem ser divididos em primeira e segunda geração (Fig. 30.4). Os fármacos de primeira geração, mais antigos, ainda são amplamente utilizados, já que são eficazes e baratos. Entretanto, a maioria deles entra no sistema nervoso central (SNC), causando sedação. Além disso, eles tendem a interagir com outros receptores, produzindo uma variedade de efeitos indesejados. Em contraste, os de segunda geração são específicos para os receptores periféricos $H_1$. Como eles são tornados polares principalmente pela adição de grupos carboxila (p. ex., *cetirizina* é o derivado carboxilado da *hidroxizina*), os de segunda geração não atravessam a barreira hematencefálica, causando menos depressão

booksmedicos.org

do SNC do que os de primeira geração. Entre esses fármacos, a *desloratadina*, a *fexofenadina* e a *loratadina* produzem a menor sedação (Fig. 30.5). *Cetirizina* e *levocetirizina* são de segunda geração e parcialmente sedantes.

## A. Ações

A ação de todos os bloqueadores $H_1$ é qualitativamente semelhante. A maioria desses fármacos não influi na formação ou na liberação da histamina. Em vez disso, eles bloqueiam a resposta mediada pelo receptor no tecido alvo. Eles são muito mais eficazes em prevenir os sintomas do que em revertê-los depois de desencadeados. Contudo, a maioria desses fármacos tem efeitos adicionais não relacionados com o bloqueio $H_1$. Esses efeitos refletem a ligação dos antagonistas $H_1$ a receptores colinérgicos, adrenérgicos ou serotoninérgicos (Fig 30.6). Por exemplo, a *ciproeptadina* atua também como antagonista da serotonina no centro do apetite e, algumas vezes, é usada extrabula como estimulante de apetite ou para tratar anorgasmia associada com uso de inibidores seletivos da captação de serotonina. Anti-histamínicos como *azelastina* e *cetotifeno* também têm efeito estabilizador de mastócitos, além do efeito bloqueador do receptor de histamina.

## B. Usos terapêuticos

1. **Condições alérgicas e inflamatórias:** Os bloqueadores $H_1$ são úteis no tratamento e na prevenção de reações alérgicas causadas por antígenos que agem nos anticorpos imunoglobulina E. Por exemplo, os anti-histamínicos orais são os fármacos de escolha para o controle dos sintomas da rinite alérgica e urticária, pois a histamina é o principal mediador liberado pelos mastócitos. Anti-histamínicos oftálmicos, como *azelastina*, *olopatadina*, *cetotifeno* e outros (Fig. 30.1), são úteis no tratamento da conjuntivite alérgica. No entanto, os bloqueadores $H_1$ não são indicados no tratamento da asma brônquica, pois a histamina é apenas um dos diversos mediadores que são responsáveis por causar reações bronquiais. (Nota: a *epinefrina* tem ações sobre a musculatura lisa opostas às da histamina. Ela atua via receptores $\beta_2$ no músculo liso, causando relaxamento mediado por monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Assim, a *epinefrina* é o fármaco de escolha no tratamento da anafilaxia sistêmica e das outras condições que envolvem a liberação maciça de histamina.)

2. **Enjoo e náuseas do movimento:** Como o antimuscarínico *escopolamina*, certos bloqueadores dos receptores $H_1$, como *difenidramina*, *dimenidrinato* (uma combinação química da *difenidramina* e um derivado clorado da teofilina), *ciclizina*, *meclizina* e *prometazina* (ver Fig. 30.4), são os fármacos mais eficazes na prevenção dos sintomas da doença do movimento. Em geral, não são eficazes se os sintomas já estão presentes e, por isso, devem ser tomados antes da viagem esperada. Os anti-histamínicos evitam ou reduzem a êmese e a náusea mediadas pelas duas vias, quimiorreceptora e vestibular. A ação antiemética desses fármacos parece ser devida ao bloqueio central de receptores $H_1$ e muscarínicos $M_1$. A *meclizina* é útil também para o tratamento de vertigens associadas com distúrbios vestibulares.

3. **Soníferos:** Embora não sejam os fármacos de escolha, vários anti-histamínicos de primeira geração, como a *difenidramina* e a *doxilamina*, têm acentuada propriedade sedativa, sendo usados no tratamento da insônia (Fig. 30.4). Esses fármacos estão disponíveis em

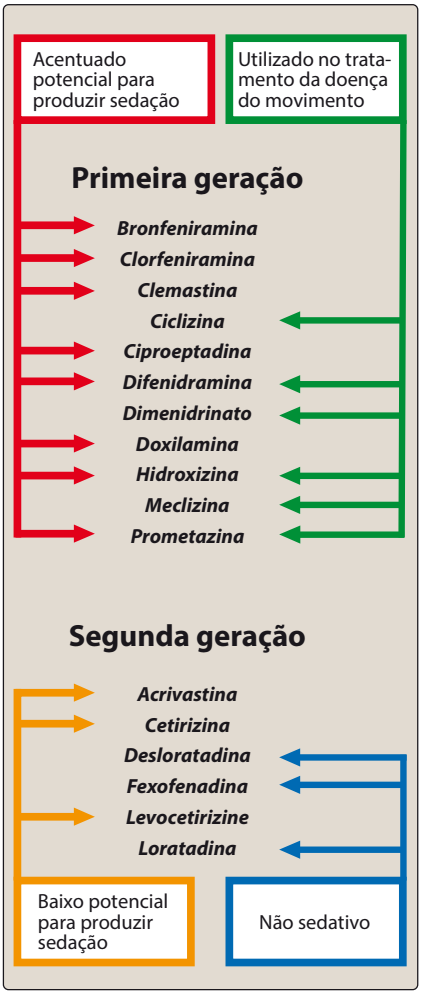



**Figura 30.4**

Resumo das vantagens e desvantagens terapêuticas de alguns bloqueadores dos receptores $H_1$ de histamina.

booksmedicos.org

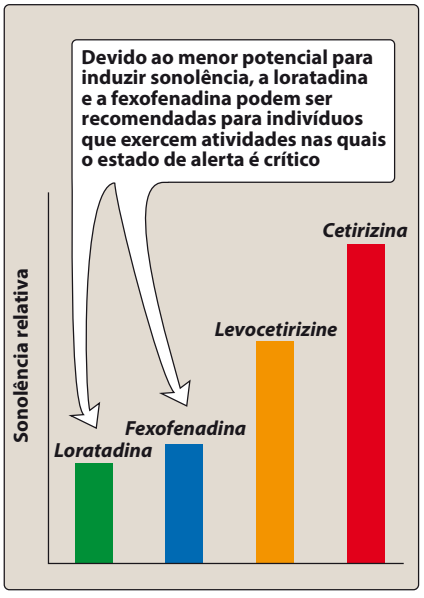



**Figura 30.5**

Potencial relativo para provocar sonolência em pacientes que recebem anti-histamínicos $H_1$ de segunda geração.

preparações de venda livre. O emprego dos anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração é contraindicada para indivíduos cuja atividade profissional exija atenção máxima. A segunda geração de anti-histamínicos não tem efeito sonífero.

## C. Farmacocinética

Os bloqueadores dos receptores $H_1$ são bem absorvidos após administração oral, alcançando nível sérico máximo de 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática média é de 4 a 6 horas, exceto para a *meclizina* e os fármacos de segunda geração, que é de 12 a 24 horas. Os bloqueadores $H_1$ de primeira geração são distribuídos em todos os tecidos, inclusive no SNC. Todos os anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração e alguns de segunda geração, como *desloratadina* e *loratadina*, são biotransformados pelo sistema CYP450 hepático. A *levocetirizina* é o enantiômero ativo da *cetirizina. Cetirizina e levocetirizina* são excretadas quase totalmente inalteradas na urina, e a *fexofenadina* é excretada nas fezes também quase totalmente inalterada. Após uma dose oral simples, o início da ação ocorre dentro de 1 a 3 horas. A duração de ação de muitos anti-histamínicos $H_1$ de uso oral é de 24 horas, permitindo a dosificação única diária. *Azelastina*, *olopatadina*, *cetotifeno*, *alcaftadina*, *bepotastina* e *emedastina* estão disponíveis em formulações oftálmicas que permitem aplicação mais precisa.
*Azelastina* e *olopatadina* têm também formulações intranasais.

## D. Efeitos adversos

Os bloqueadores $H_1$ de primeira geração apresentam baixa especificidade; interagem não apenas com os receptores da histamina, mas também com receptores muscarínicos colinérgicos, α-adrenérgicos e serotoninérgicos (Fig. 30.6). A extensão da interação com esses receptores

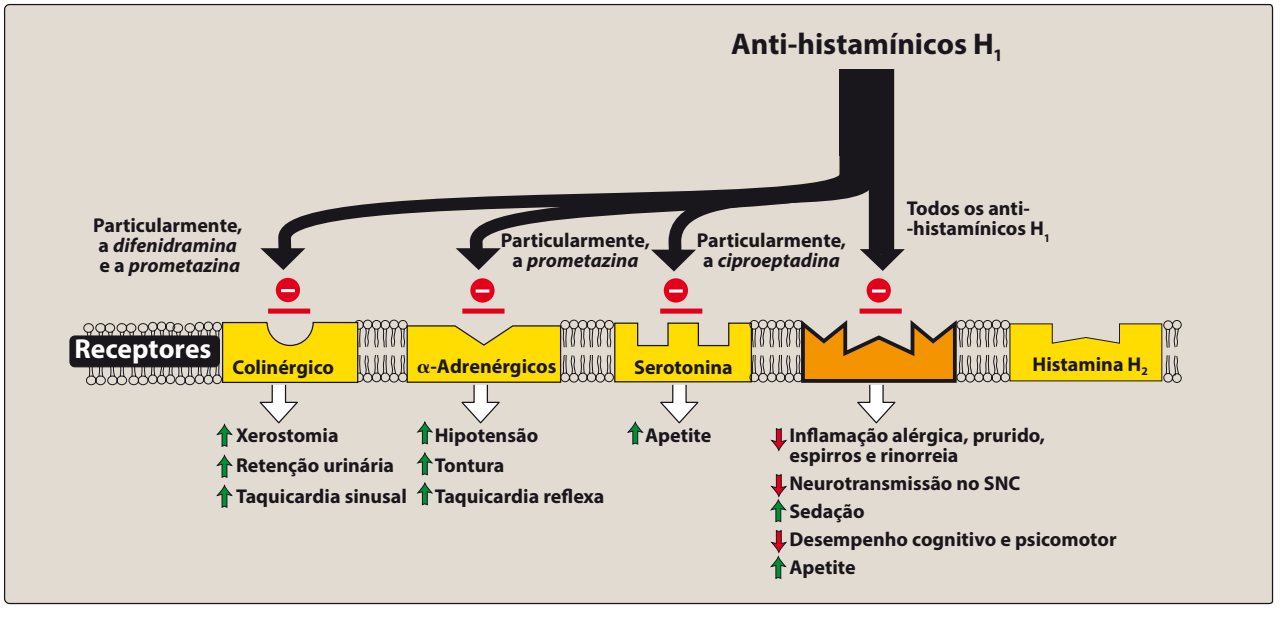



**Figura 30.6**

Efeitos dos anti-histamínicos $H_1$ sobre os receptores histamínicos, adrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos. Vários anti-histamínicos de segunda geração não penetram no cérebro e, assim, provocam efeitos mínimos sobre o SNC.

booksmedicos.org

e, como resultado, a natureza dos efeitos adversos varia conforme a estrutura química do fármaco. Alguns efeitos adversos são indesejáveis, e outros podem ter valor terapêutico. Além disso, a incidência e a gravidade das reações adversas de um dado fármaco variam de um indivíduo para outro.

1. **Sedação:** Os anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração, como *clorfeniramina*, *difenidramina*, *hidroxizina* e *prometazina*, ligam-se aos receptores $H_1$ e bloqueiam os efeitos do neurotransmissor histamina no SNC. A reação adversa mais frequente é a sedação (Fig. 30.7). A *difenidramina* pode causar hiperatividade paradoxal em crianças pequenas. Outras ações centrais incluem fadiga, tontura, falta de coordenação e tremores. A sedação é menos comum com os fármacos de segunda geração, uma vez que não entram facilmente no SNC. Os anti-histamínicos $H_1$ de segunda geração são específicos para os receptores $H_1$ periféricos.

2. **Outros efeitos:** Os anti-histamínicos de primeira geração também exercem efeitos anticolinérgicos, levando não apenas à secura da passagem nasal, mas também a uma tendência à secura da cavidade bucal. Eles também causam visão turva e retenção de urina. A reação adversa mais comum associada com os anti-histamínicos de segunda geração é a cefaleia. Formulações tópicas de *difenidramina* podem causar reações de hipersensibilidade, como dermatite de contato, quando aplicadas na pele.

3. **Interações farmacológicas:** A interação dos bloqueadores $H_1$ com outros fármacos pode ter consequências graves, como a potencialização dos efeitos de todos os outros depressores do SNC, incluindo o álcool. Pacientes que utilizam inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) não devem utilizar anti-histamínicos, pois os IMAOs podem exacerbar os efeitos anticolinérgicos dos anti-histamínicos. Além disso, os anti-histamínicos de primeira geração (*difenidramina* e outros) com ação anticolinérgica (antimuscarínica) podem diminuir a eficácia dos inibidores da colinesterase (*donepezila*, *rivastigmina* e *galantamina*) no tratamento da doença de Alzheimer.

4. **Superdosagem:** Embora a margem de segurança dos bloqueadores dos receptores $H_1$ seja relativamente alta e a toxicidade crônica seja rara, o envenenamento agudo é relativamente comum, especialmente em crianças. Os efeitos mais comuns e perigosos do envenenamento agudo são os do SNC, incluindo alucinações, excitação, ataxia e convulsões. Se não for tratado, o paciente pode entrar em coma profundo e apresentar colapso cardiorrespiratório.

## III. BLOQUEADORES DOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS $H_2$

Os bloqueadores dos receptores histamínicos $H_2$ apresentam baixa ou nenhuma afinidade pelos receptores $H_1$. Embora os antagonistas do receptor $H_2$ de histamina (antagonistas $H_2$ ou bloqueadores do receptor $H_2$) bloqueiem as ações da histamina em todos os receptores $H_2$, sua utilidade clínica principal é como inibidor da secreção de ácido gástrico no tratamento de úlceras e pirose. Os quatro bloqueadores do receptor $H_2$, *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* e *nizatidina*, são discutidos no Capítulo 31.




**Figura 30.7**
Alguns efeitos adversos observados com os anti-histamínicos.
PA, pressão arterial.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

30.1 Um operador de máquinas pesadas, de 43 anos, queixa-se de alergia sazonal. Qual dos seguintes fármacos seria o mais apropriado para o tratamento dos seus sintomas alérgicos?

A. *Ciclizina.*
B. *Doxilamina.*
C. *Hidroxizina.*
D. *Fexofenadina.*

Resposta correta = D. O uso de anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração é contraindicado no tratamento de pilotos e de outros profissionais que devem permanecer em alerta. Devido ao seu baixo potencial de induzir sonolência, a *fexofenadina* pode ser recomendada para indivíduos cujo emprego exija atenção constante.

30.2 Qual das seguintes afirmações sobre os anti-histamínicos $H_1$ está correta?

A. Os anti-histamínicos $H_1$ de segunda geração são relativamente livres de efeitos adversos.
B. Devido à estabelecida segurança dos anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração em longo prazo, eles são a primeira escolha para o tratamento da rinite alérgica.
C. A coordenação motora necessária no ato de dirigir um automóvel não é afetada com uso de anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração.
D. Os anti-histamínicos $H_1$ podem ser utilizados no tratamento da anafilaxia aguda.
E. Os anti-histamínicos $H_1$ de primeira e segunda geração atravessam facilmente a barreira hematencefálica.

Resposta correta = A. Os anti-histamínicos $H_1$ de segunda geração são preferidos em relação aos de primeira geração, pois são relativamente livres de efeitos adversos. O desempenho na direção é prejudicado pelos anti-histamínicos $H_1$ de primeira geração. A *epinefrina* é o tratamento aceitável da anafilaxia aguda, e não um anti-histamínico. Os anti-histamínicos $H_1$ de segunda geração atravessam a barreira hematencefálica em menor extensão do que os de primeira geração.

30.3 Qual dos seguintes fármacos tem maior potencial para prejudicar significativamente a habilidade de dirigir um automóvel?

A. *Difenidramina.*
B. *Levocetirizina.*
C. *Fexofenadina.*
D. *Ranitidina.*

Resposta correta = A. A *difenidramina* pode prejudicar a direção de um automóvel por causar sonolência e prejudicar a acomodação visual (visão turva). Os outros fármacos citados não têm essa restrição.

30.4 Qual dos seguintes antagonistas de receptor de histamina entra facilmente no SNC e é conhecido por ser sedativo?

A. *Hidroxizina.*
B. *Cetirizina.*
C. *Desloratadina.*
D. *Loratadina.*
E. *Fexofenadina.*

Resposta correta = A. As alternativas B, C, D e E são anti-histamínicos de segunda geração e atravessam a barreira hematencefálica em menor extensão do que a *hidroxizina*. A *hidroxizina* é o único fármaco que atravessa facilmente a barreira hematencefálica.

30.5 Qual das seguintes afirmativas sobre os antagonistas da histamina é a mais correta?

A. A maioria dos anti-histamínicos tem efeitos antimuscarínicos.
B. Os efeitos $\alpha$-adrenérgicos dos anti-histamínicos podem causar hipertensão.
C. Os anti-histamínicos de primeira geração não têm efeito colateral sedativo.
D. Devido às propriedades colinérgicas, os anti-histamínicos podem não ser eficazes no alívio da vertigem associada com a doença do movimento.
E. A cefaleia pode estar associada com alguns anti-histamínicos de segunda geração.

Resposta correta = E. A maioria dos anti-histamínicos de primeira geração tem efeitos hipotensivos mediados pelo receptor $\alpha$, além de efeitos sedativos e antimuscarínicos (anticolinérgicos). Os anti-histamínicos de segunda geração apresentam os efeitos listados na opção E.

booksmedicos.org

30.6 Um passageiro sentado a seu lado no avião se gaba de ser um bioquímico famoso. Ele conta que carboxilou um anti-histamínico sedativo bem conhecido no mercado, e que, por isso, passou a ser apenas parcialmente sedante. De qual fármaco ele está falando?

A. *Hidroxizina.*
B. *Cetirizina.*
C. *Difenidramina.*
D. *Doxilamina.*
E. *Ciproeptadina.*

Resposta correta = B. As alternativas A, C, D e E são anti-histamínicos de primeira geração e conhecidos por atravessar a barreira hematencefálica. A *cetirizina* é a hidroxizina carboxilada.

30.7 Qual dos seguintes antagonistas $H_1$ também antagoniza o receptor da serotonina no centro do apetite, com propriedade de estimular o apetite?

A. *Hidroxizina.*
B. *Loratadina.*
C. *Difenidramina.*
D. *Cetirizina.*
E. *Ciproeptadina.*

Resposta correta = E. A *ciproeptadina* tem antagonismo serotonínico significativo e é conhecida por aumentar o apetite.

30.8 Seu vizinho conta que usa um anti-histamínico $H_1$ de venda livre e que lhe causa acentuada sonolência e boca seca, além de mais sono do que de costume. Qual é mais provavelmente o fármaco que está usando?

A. *Loratadina.*
B. *Levocetirizina.*
C. *Difenidramina.*
D. *Fexofenadina.*
E. *Desloratadina.*

Resposta correta = C. O único fármaco da primeira geração na relação é a *difenidramina*. *Difenidramina* e *doxilamina*, outro anti-histamínico de primeira geração, são componentes comuns em produtos de venda livre para induzir o sono.

30.9 Um paciente seu viaja para pescar em alto-mar, mas está preocupado com a cinetose (doença do movimento). Qual das seguintes providências será a mais apropriada?

A. *Dimenidrinato* 1 hora antes do embarque.
B. *Desloratadina* 1 hora antes do embarque.
C. *Doxilamina* 1 hora antes do embarque.
D. *Meclizina* ao iniciarem os sintomas.

Resposta correta = A. *Dimenidrinato* e *meclizina* são úteis para prevenir os sintomas da cinetose. Contudo, são muito mais eficazes na prevenção dos sintomas do que na sua reversão depois de iniciados. Por isso, devem ser tomados antes da viagem. *Desloratadina* e *doxilamina* não são úteis contra o enjoo do movimento (cinetose).

30.10 Um paciente tem infecção auditiva grave associada com vertigem significativa. Qual dos seguintes fármacos será eficaz?

A. *Azelastina.*
B. *Bronfeniramina.*
C. *Meclizina.*
D. *Olopatadina.*

Resposta correta = C. *Meclizina* é útil para o tratamento da vertigem associada com distúrbios vestibulares. *Azelastina* e *olopatadina* são anti-histamínicos de uso oftálmico ou intranasal, mas não são úteis para os sintomas de infecção no ouvido. A *bronfeniramina* é um anti-histamínico de primeira geração usado principalmente contra sintomas alérgicos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Antieméticos e gastrintestinais

# 31

Carol Motycka

## I. RESUMO

Este capítulo descreve os fármacos usados para tratar quatro condições médicas comuns envolvendo o trato gastrintestinal (TGI): 1) úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico (DRGE); 2) êmese induzida por fármacos antineoplásicos; 3) diarreia; 4) constipação. Vários fármacos descritos em outros capítulos também têm aplicação no tratamento dos distúrbios gastrintestinais. Por exemplo, o derivado da *meperidina*, o *difenoxilato*, que diminui a atividade peristáltica do intestino, é útil no tratamento da diarreia intensa. Outros fármacos são usados quase exclusivamente para tratar distúrbios do TGI. Por exemplo, os antagonistas do receptor $H_2$ e os inibidores da bomba de prótons (IBP) usados para cicatrizar úlceras pépticas.

## II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR ÚLCERAS PÉPTICAS E REFLUXO GASTRESOFÁGICO

As duas principais causas de úlcera péptica são infecção com o gram-negativo *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O aumento da secreção de ácido clorídrico (HCl) e a defesa inadequada da mucosa contra o HCl também têm seu papel nesse processo. O tratamento inclui 1) erradicação da *H. pylori*; 2) diminuição da secreção de HCl com uso de IBPs ou antagonistas de receptor $H_2$; e/ou 3) administração de fármacos que protejam a mucosa gástrica da lesão, como *misoprostol* e *sucralfato*. A Figura 31.1 resume os fármacos que são eficazes no tratamento da úlcera péptica.

### A. Antimicrobianos

Pacientes com úlcera péptica (úlceras gástricas ou duodenais) infectados com *H. pylori* precisam de tratamento antimicrobiano. A infecção por

**ANTIMICROBIANOS**

*Amoxicilina*
*Claritromicina*
*Compostos de bismuto*
*Metronidazol*
*Tetraciclina*

**BLOQUEADORES DO RECEPTOR $H_2$ DA HISTAMINA**

*Cimetidina*
*Famotidina*
*Nizatidina*
*Ranitidina*

**INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP)**

*Dexlansoprazol*
*Esomeprazol*
*Lansoprazol*
*Omeprazol*
*Pantoprazol*
*Rabeprazol*

**PROSTAGLANDINAS**

*Misoprostol*

**ANTIMUSCARÍNICOS**

*Diciclomina*

**ANTIÁCIDOS**

*Bicarbonato de sódio*
*Carbonato de cálcio*
*Hidróxido de alumínio*
*Hidróxido de magnésio*

**PROTETORES DA MUCOSA**

*Subsalicilato de bismuto*
*Sucralfato*

**Figura 31.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento da úlcera péptica.

booksmedicos.org

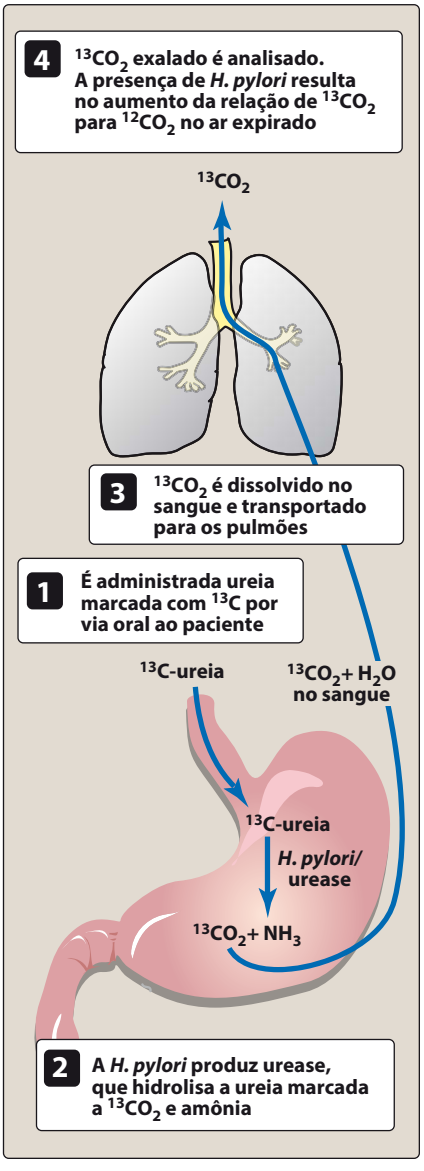



**Figura 31.2**

Teste de respiração de ureia, um dos vários métodos não invasivos para detectar a presença de *H. pylori*.

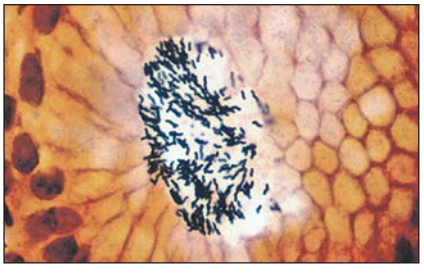


**Figura 31.3**

*H. pylori* associada à mucosa gástrica.

*H. pylori* é diagnosticada via biópsia endoscópica da mucosa gástrica ou vários métodos não invasivos, incluindo sorologia e teste da ureia na respiração (Fig. 31.2). A Figura 31.3 mostra uma amostra de biópsia na qual *H. Pylori* foi descoberta na mucosa gástrica. A erradicação da *H. pylori* resulta na cicatrização rápida da úlcera ativa e na baixa da taxa de recorrência (menos de 15%, comparando-se com 60 a 100% por ano para úlceras iniciais tratadas somente com redução de ácido). A erradicação bem-sucedida da *H. pylori* (80-90%) é possível com várias associações de antimicrobianos. Atualmente, o tratamento de escolha consiste em um IBP combinado com *amoxicilina* (*metronidazol* pode ser usado em pacientes alérgicos à penicilina) mais *claritromicina*. O tratamento quádruplo com *subsalicilato de bismuto*, *metronidazol* e *tetraciclina* combinada a um IBP é outra opção. O tratamento quádruplo deve ser considerado em regiões em que é elevada a resistência à *claritromicina*. Assim, em geral, obtém-se 90% ou mais de taxa de erradicação. O tratamento com um único antibacteriano é muito menos eficaz, resultando em resistência microbiana, e não é recomendado em absoluto. A substituição de antimicrobianos também não é recomendada (ou seja, não é recomendado trocar *amoxicilina* por *ampicilina* ou *doxiciclina* por *tetraciclina*). (Nota: a DRGE, ou azia, não está associada com a infecção por *H. pylori* e não responde aos antimicrobianos.)

## B. Antagonistas de receptor $H_2$ e regulação da secreção gástrica

A secreção gástrica é estimulada por acetilcolina (ACh), histamina e gastrina (Fig 31.4). As ligações de ACh, histamina ou gastrina com seus receptores resulta na ativação de proteinocinases, que, por sua vez, estimulam a bomba de prótons $H^+/K^+$-adenosina trifosfatase (ATPase) a secretar íons hidrogênio em troca de $K^+$ para o lúmen do estômago. Bloqueando competitivamente a ligação da histamina aos receptores $H_2$, esses fármacos reduzem a secreção do ácido gástrico. Os quatro fármacos usados nos EUA – *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* e *nizatidina* – inibem de modo potente (mais de 90%) a secreção gástrica ácida noturna, a estimulada por alimento e a basal. A *cimetidina* foi o primeiro antagonista do receptor $H_2$ da histamina. Todavia, sua utilidade é limitada por seus efeitos adversos e suas interações medicamentosas.

1. **Ações:** Os antagonistas de receptor $H_2$ da histamina atuam seletivamente nos receptores $H_2$ do estômago, mas não têm efeito nos receptores $H_1$. Eles são antagonistas competitivos da histamina e totalmente reversíveis.

2. **Usos terapêuticos:** O uso desses fármacos diminuiu com o advento dos IBPs.

   a. **Úlceras pépticas:** Os quatro fármacos são igualmente eficazes para a cicatrização das úlceras gástricas e duodenais. Contudo, a recorrência é comum se houver presença de *H. pylori*, e o paciente for tratado somente com esses fármacos. Os pacientes com úlceras induzidas por AINEs devem ser tratados com IBPs, pois esses fármacos curam e previnem úlceras futuras de modo mais efetivo do que os antagonistas $H_2$.

   b. **Úlceras de estresse agudo:** Os anti-histamínicos $H_2$ são usados normalmente por infusão intravenosa (IV) para prevenir e lidar com úlceras de estresse agudo associadas com pacientes de alto risco nas unidades de tratamento intensivo. Entretanto, como pode ocorrer tolerância com esses fármacos, o uso dos IBPs também vem avançando nessa indicação.

booksmedicos.org

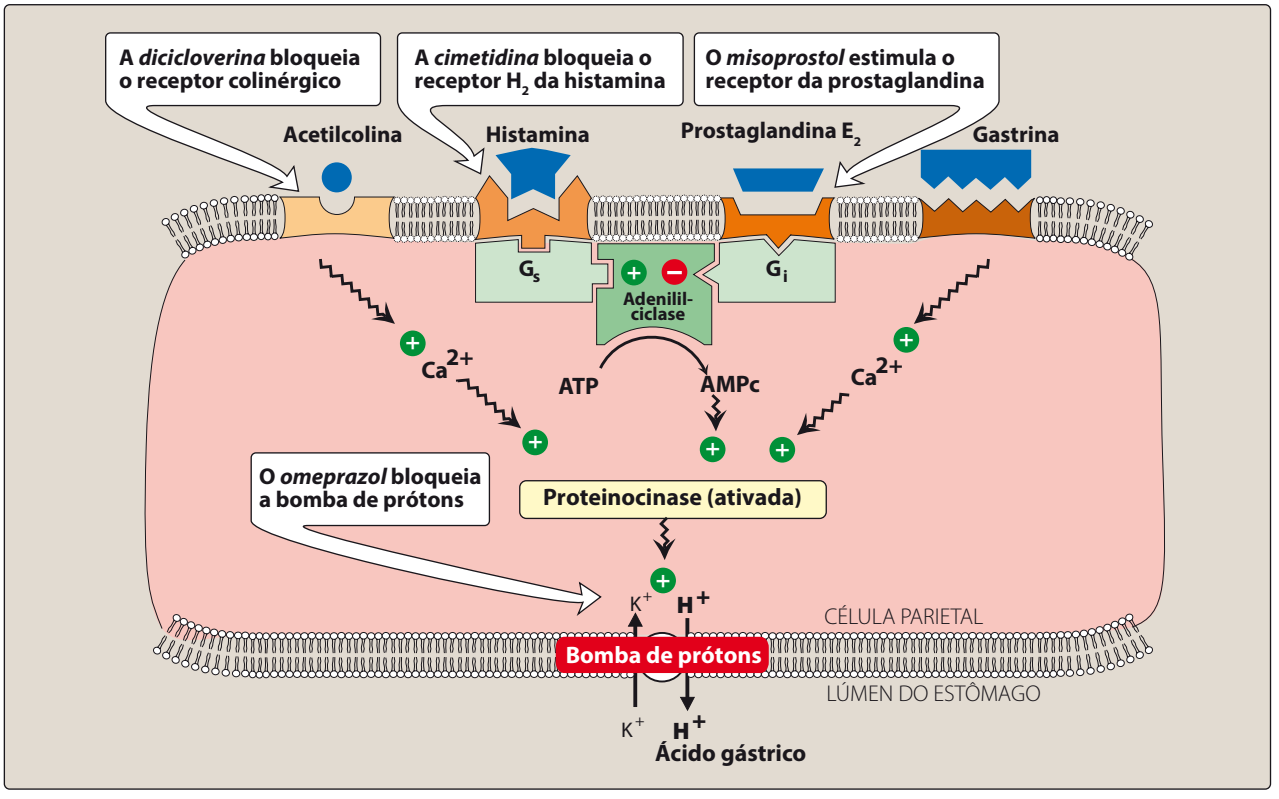



**Figura 31.4**

Efeitos de ACh, histamina, prostaglandina $E_2$ e gastrina na secreção gástrica pelas células parietais do estômago. $G_S$ e $G_i$, proteínas de membrana que intermedeiam o efeito estimulante ou inibitório do receptor acoplado à adenililciclase.

c. **DRGE:** Doses baixas de antagonistas $H_2$, atualmente disponíveis em medicamentos de venda livre, parecem eficazes na prevenção e no tratamento da queimação (DRGE) somente em cerca de 50% dos pacientes. Os antagonistas $H_2$ atuam somente no controle da secreção ácida. Por isso, eles não aliviam os sintomas por, pelo menos, 45 minutos. Os antiácidos neutralizam de forma mais rápida e eficaz o ácido gástrico, mas sua ação é temporária. Por essa razão, os IBPs são preferidos atualmente no tratamento da DRGE, especialmente em pacientes com azia grave.

3. **Farmacocinética:** Após administração oral, os antagonistas $H_2$ se distribuem amplamente pelo organismo (incluindo o leite materno e por meio da placenta) e são excretados principalmente na urina. *Cimetidina*, *ranitidina* e *famotidina* também estão disponíveis em formulações IV. A meia-vida de todos esses fármacos pode aumentar em pacientes com disfunção renal, e é preciso ajustar a dosagem.

4. **Efeitos adversos:** Em geral, os antagonistas $H_2$ são bem tolerados. A *cimetidina* tem efeitos endócrinos porque atua como um antiandrogênico não esteroidal. Os efeitos incluem ginecomastia e galactorreia (liberação ou ejeção contínua de leite). Os demais não produzem os efeitos antiandrogênicos nem estimulantes de

booksmedicos.org

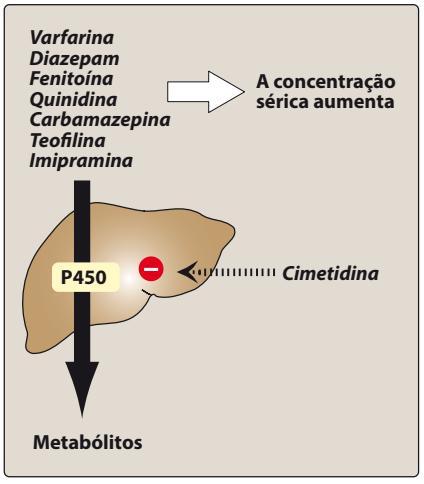



**Figura 31.5**
Interações medicamentosas com a *cimetidina*.

prolactina da *cimetidina.* Outros efeitos no sistema nervoso central (SNC), como confusão e alterações mentais, ocorrem primariamente em pacientes idosos ou após administração IV. A *cimetidina* inibe várias isoenzimas CYP450 e pode interferir na biotransformação de vários outros fármacos, como *varfarina*, *fenitoína* e *clopidogrel* (Fig. 31.5). Todos os antagonistas $H_2$ podem reduzir a eficácia de fármacos que exigem um ambiente ácido para absorção, como o *cetoconazol.*

## C. IBPs: inibidores da bomba de prótons $H^+/K^+$-adenosina trifosfatase

Os IBPs se ligam à enzima $H^+/K^+$-ATPase (bomba de prótons) e suprimem a secreção de íons hidrogênio para o lúmen gástrico. A bomba de prótons ligada à membrana é a etapa final da secreção de ácido gástrico (Fig. 31.4). Os IBPs disponíveis incluem *dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol* e *rabeprazol*. *Omeprazol, esomeprazol* e *lansoprazol* estão disponíveis em formulações de venda livre para tratamento de curto prazo da DRGE.

1. **Ações:** Esses fármacos são pró-fármacos com um revestimento entérico ácido-resistente para protegê-los da degradação prematura pelo ácido gástrico. O revestimento é removido no meio alcalino do duodeno, e o pró-fármaco, uma base fraca, é absorvido e transportado à célula parietal. Ali, ele é convertido no fármaco ativo e forma uma ligação estável covalente com a enzima $H^+/K^+$-ATPase. São necessárias cerca de 18 horas para ressintetizar a enzima, e a secreção ácida é interrompida durante esse período. Em dosagem padrão, os IBPs inibem a secreção gástrica basal e a estimulada em mais de 90%. Existem produtos disponíveis de uso oral, de venda livre e sujeitos à prescrição, contendo *omeprazol* associado com *bicarbonato de sódio* para absorção mais rápida.

2. **Usos terapêuticos:** Os IBPs são superiores aos antagonistas $H_2$ no bloqueio da produção de ácido e na cicatrização das úlceras. Assim, eles são os fármacos preferidos no tratamento e na profilaxia de úlceras de estresse e para o tratamento de DRGE, esofagite erosiva, úlcera duodenal ativa e condições hipersecretoras patológicas (p. ex., na síndrome de Zollinger-Ellison, na qual um tumor produtor de gastrina causa hipersecreção de HCl). Se o IBP diário só é parcialmente eficaz contra os sintomas da DRGE, melhora-se o controle com o aumento da dosagem para duas vezes ao dia ou com a administração do IBP pela manhã e de um antagonista $H_2$ à tarde. Se o antagonista $H_2$ é necessário, ele deve ser tomado bem depois do IBP. Os antagonistas $H_2$ diminuem a atividade da bomba de prótons, e os IBPs exigem bomba ativa para serem eficazes. Os IBPs também diminuem o risco de sangramento das úlceras causadas por ácido acetilsalicílico e outros AINEs e podem ser usados para prevenção ou tratamento das úlceras induzidas por AINEs. Finalmente, eles também são usados como antibacterianos, para erradicar *H. pylori*.

3. **Farmacocinética:** Todos esses fármacos são eficazes por via oral. Para obter o efeito máximo, os IBPs devem ser ingeridos de 30 a 60 minutos antes do desjejum ou da principal (maior) refeição do dia. (Nota: o *dexlansoprazol* tem uma formulação de liberação

booksmedicos.org

postergada dupla e pode ser ingerido sem relação com refeições.) *Esomeprazol*, *lansoprazol* e *pantoprazol* também estão disponíveis em formulações de uso IV. Embora a meia-vida desses fármacos no plasma seja de poucas horas, eles têm duração de longa ação devido à fixação covalente à enzima $H^+/K^+$-ATPase. Os metabólitos são excretados na urina e nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** Os IBPs geralmente são bem tolerados. *Omeprazol* e *esomeprazol* podem diminuir a eficácia do *clopidogrel* porque inibem a CYP2C19 e impedem a sua conversão no metabólito ativo. Embora o efeito nos resultados clínicos seja questionável, o uso concomitante desses IBPs com *clopidogrel* não é recomendado devido aos possíveis riscos de eventos cardiovasculares. Os IBPs podem aumentar o risco de fraturas, particularmente se a duração do uso for de 1 ano ou mais (Fig. 31.6). A supressão prolongada do ácido gástrico com os IBPs (e os antagonistas $H_2$) pode resultar em carência de vitamina $B_{12}$, porque o ácido é necessário para a sua absorção em complexo com o fator intrínseco. O pH gástrico elevado também pode prejudicar a absorção de *carbonato de cálcio.* O *citrato de cálcio* é uma opção eficaz para suplementar cálcio em pacientes sob tratamento de supressão de ácido, pois sua absorção não é afetada pelo pH gástrico. Pode ocorrer diarreia e colite por *Clostridium difficile* em pacientes que recebem IBP. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento com IBP e contatar seu médico se tiverem diarreia por vários dias. Efeitos adversos adicionais podem incluir hipomagnesemia e maior incidência de pneumonia.

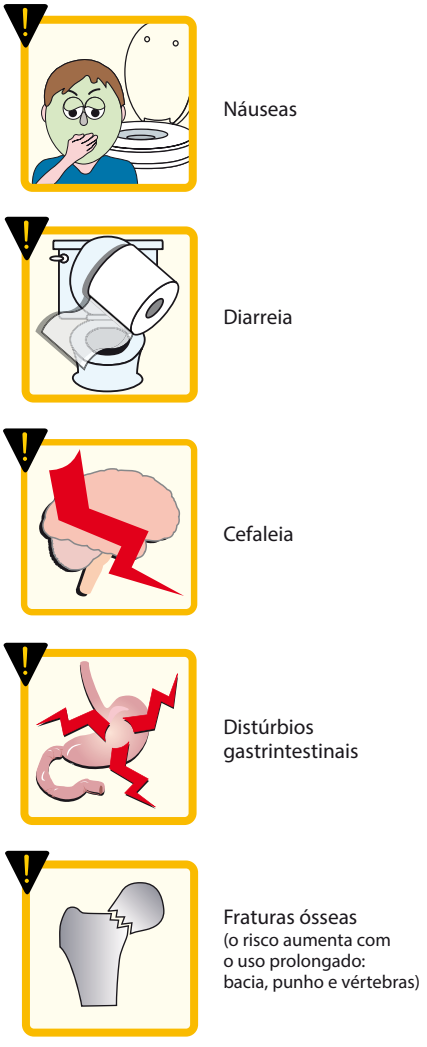



**Figura 31.6**
Alguns efeitos adversos do tratamento com IBPs.

## D. Prostaglandinas

A prostaglandina $E_2$, produzida pela mucosa gástrica, inibe a secreção de ácido e estimula a secreção de muco e bicarbonato (efeito citoprotetor). A deficiência de prostaglandinas pode estar envolvida na patogênese das úlceras pépticas. *Misoprostol*, um análogo da prostaglandina $E_1$, está aprovada para a prevenção de úlceras gástricas causadas por AINEs (Fig. 31.7). O uso profilático do *misoprostol* deve ser considerado em pacientes que estão recebendo AINEs e se encontram sob risco moderado ou alto de úlceras induzidas por esses fármacos, como pacientes idosos ou com úlceras prévias. O *misoprostol* é contraindicado na gravidez, pois pode estimular as contrações do útero e causar aborto. Diarreia e náuseas dose-dependentes são os efeitos adversos mais comuns e limitam o seu uso. Assim, os IBPs são os fármacos preferidos para a prevenção de úlceras causadas por AINEs.

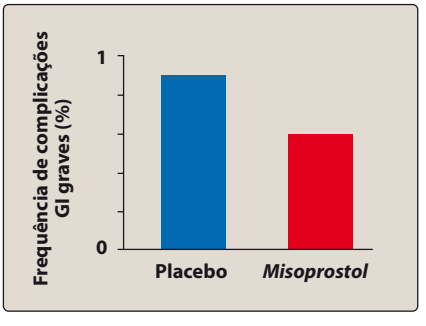



**Figura 31.7**
O *misoprostol* reduz as complicações gastrintestinais graves em pacientes com artrite reumatoide que recebem AINEs.

## E. Antiácidos

Os antiácidos são bases fracas que reagem com o ácido gástrico formando água e um sal, para diminuir a acidez gástrica. Como a pepsina (uma enzima proteolítica) é inativa em pH acima de 4, os antiácidos reduzem a atividade da pepsina.

1. **Química:** Os antiácidos variam amplamente em composição química, capacidade de neutralizar o ácido, conteúdo de sódio, palatabilidade e preço. A eficácia de um antiácido depende da sua capacidade de neutralizar o HCl gástrico e do fato de o estômago estar

booksmedicos.org

repleto ou vazio (o alimento retarda o esvaziamento do estômago, permitindo mais tempo para o antiácido reagir). Antiácidos comumente usados são combinações de sais de alumínio e magnésio, como *hidróxido de alumínio* e *hidróxido de magnésio* [$Mg(OH)_2$]. O *carbonato de cálcio* ($CaCO_3$) reage com o HCl formando dióxido de carbono ($CO_2$) e cloreto de cálcio ($CaCl_2$) e é também uma preparação comumente usada. A absorção sistêmica do *bicarbonato de sódio* [$NaHCO_3$] pode produzir alcalose metabólica transitória. Por isso, esse antiácido não é recomendado para uso prolongado.

2. **Usos terapêuticos:** Os antiácidos são usados para o alívio sintomático da úlcera péptica e da DRGE. Eles também podem promover a cicatrização de úlceras duodenais. Para eficácia máxima, devem ser administrados após a refeição. (Nota: preparações de *carbonato de cálcio* também são usadas como suplementação de cálcio para o tratamento da osteoporose.)

3. **Efeitos adversos:** O *hidróxido de alumínio* tende a causar constipação, ao passo que o *hidróxido de magnésio* tende a produzir diarreia. Medicamentos que se associam a esses fármacos ajudam na normalização da função intestinal. A absorção dos cátions dos antiácidos ($Mg^{2+}$, $Al^{3+}$, $Ca^{2+}$), em geral, não é problema em pacientes com função renal normal; entretanto, podem ocorrer acúmulo e efeitos adversos em pacientes com comprometimento renal.

### F. Fármacos protetores da mucosa

Esses fármacos, também conhecidos como citoprotetores, apresentam várias ações que aumentam os mecanismos de proteção da mucosa, prevenindo lesões, reduzindo inflamação e cicatrizando úlceras existentes.

1. **Sucralfato:** Esse complexo de *hidróxido de alumínio* e *sacarose* sulfatada se liga a grupos carregados positivamente em proteínas da mucosa normal e necrótica. Formando géis complexos com as células epiteliais, o *sucralfato* cria uma barreira física que protege a úlcera da pepsina e do ácido, permitindo a cicatrização da úlcera. Embora o *sucralfato* seja eficaz no tratamento das úlceras duodenais e na prevenção das úlceras por estresse, seu uso é limitado devido à necessidade de dosificações diárias múltiplas e interações medicamentosas. Como requer um pH ácido para sua ativação, o *sucralfato* não deve ser administrado com IBPs, antagonistas $H_2$ ou antiácidos. O *sucralfato* é muito bem tolerado, mas pode interferir na absorção de outros fármacos, fixando-os. Esse fármaco não previne as úlceras induzidas pelos AINEs e nem cicatriza úlceras gástricas.

2. **Subsalicilato de bismuto:** Este fármaco é usado como componente de tratamento quádruplo para cicatrizar úlceras pépticas. Além da sua ação antimicrobiana, ele inibe a atividade da pepsina, aumenta a secreção de muco e interage com glicoproteínas na mucosa necrótica, revestindo e protegendo a úlcera.

## III. FÁRMACOS USADOS PARA CONTROLAR NÁUSEA E ÊMESE CAUSADAS POR QUIMIOTERAPIA

Embora náuseas e êmese ocorram em uma variedade de condições (p. ex., doença do movimento, gravidez e hepatite) e sejam sempre desagradáveis

booksmedicos.org

para o paciente, são a náusea e a êmese produzidas por vários quimioterápicos que exigem manejo eficaz. Entre 70 e 80% dos pacientes submetidos à quimioterapia experimentam náuseas e/ou êmese. Vários fatores influenciam a incidência e a gravidade da náusea e êmese induzida pela quimioterapia (NEIQ), incluindo o quimioterápico específico (Fig. 31.8), a dosagem, a via e o esquema de administração e as variáveis do paciente. Por exemplo, pacientes jovens e mulheres são mais suscetíveis do que pacientes idosos e homens, e de 10 a 40% dos pacientes experimentam náuseas e/ou êmese na expectativa da quimioterapia (êmese por antecipação). NEIQ não só afeta a qualidade de vida, mas também pode levar à rejeição da quimioterapia, potencialmente curativa. Além disso, a êmese descontrolada pode produzir desidratação, profundo desequilíbrio metabólico e depleção de nutrientes.

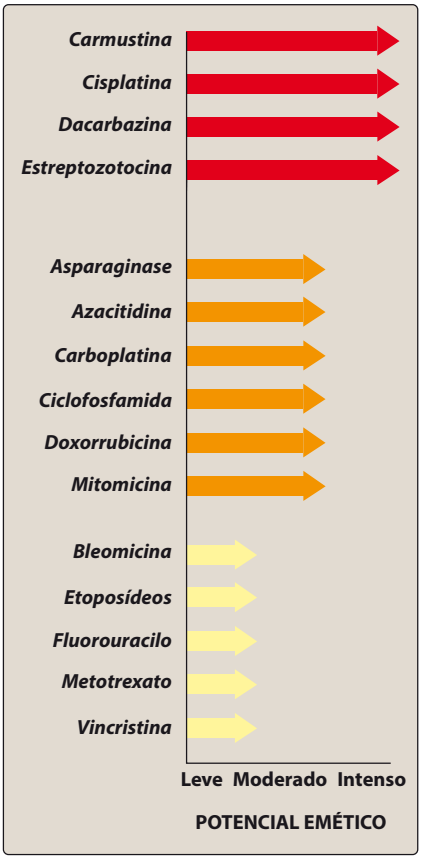



**Figura 31.8**
Comparação do potencial emético de antineoplásicos.

## A. O mecanismo que inicia a êmese

Dois locais no tronco cerebral têm papéis-chave na via da êmese reflexa. A zona disparadora quimiorreceptora (CTZ, de *chemoreceptor trigger zone*) está localizada na área postrema (uma estrutura circunventricular no fim caudal do quarto ventrículo), fora da barreira hematencefálica. Assim, ela pode responder diretamente a estímulos químicos presentes no sangue ou no líquido cerebrospinal. O segundo local em importância, o centro da êmese, que está localizado na formação reticular lateral do bulbo, coordena os mecanismos motores da êmese. O centro da êmese também responde a impulsos aferentes do sistema vestibular, da periferia (laringe e TGI) e das estruturas superiores corticais e do tronco cerebral. O sistema vestibular funciona principalmente na doença do movimento (cinetose).

## B. Ações eméticas dos quimioterápicos

Os fármacos quimioterápicos podem ativar diretamente a CTZ ou o centro da êmese bulbar. Vários neurorreceptores, incluindo o receptor da dopamina tipo 2 e da serotonina tipo 3 (5-$HT_3$), têm papéis críticos. Com frequência, a cor ou o odor dos quimioterápicos (e mesmo estímulos associados à quimioterapia) podem ativar os centros cerebrais superiores e iniciar a êmese. Os quimioterápicos também podem atuar perifericamente causando lesões celulares no TGI e liberando serotonina das células enterocromafins da mucosa do intestino delgado. A serotonina ativa os receptores 5-$HT_3$ nas fibras aferentes esplâncnicas e vagais, que, então, levam sinais sensoriais ao bulbo, causando a resposta emética.

## C. Antieméticos

Considerando a complexidade dos mecanismos envolvidos na êmese, não é de surpreender que os antieméticos apresentem uma variedade de classes (Fig. 31.9) e ofereçam uma faixa de eficácias (Fig. 31.10). Os anticolinérgicos, especialmente o antagonista do receptor muscarínico, *escopolamina*, e os antagonistas de receptor $H_1$, como *dimenidrinato*, *meclizina* e *ciclizina*, são muito úteis na doença do movimento, mas são ineficazes contra substâncias que atuam diretamente na CTZ. As principais classes de fármacos usadas para controlar a NEIQ incluem as descritas a seguir.

1. **Fenotiazínicos:** O primeiro grupo de fármacos que mostraram ser antieméticos eficazes, os fenotiazínicos, como a *proclorperazina*,

booksmedicos.org

| |
|---|
| **FENOTIAZÍNICOS** |
| *Proclorperazina* |
| **BLOQUEADORES DO RECEPTOR 5-HT$_3$ DA SEROTONINA** |
| *Dolasetrona*<br>*Granisetrona*<br>*Ondasetrona*<br>*Palonosetrona* |
| **BENZAMIDAS SUBSTITUÍDAS** |
| *Metoclopramida* |
| **BUTIROFENONAS** |
| *Droperidol*<br>*Haloperidol* |
| **BENZODIAZEPÍNICOS** |
| *Alprazolan*<br>*Lorazepam* |
| **CORTICOSTEROIDES** |
| *Dexametasona*<br>*Metilprednisolona* |
| **BLOQUEADOR DO RECEPTOR DA SUBSTÂNCIA P/NEUROCININA-1** |
| *Aprepitanto* |

**Figura 31.9**

Resumo de fármacos usados contra náusea e êmese induzida pela quimioterapia.

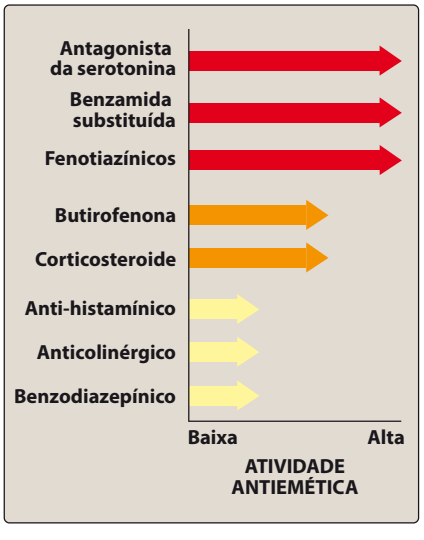



**Figura 31.10**

Eficácia dos antieméticos.

atua bloqueando receptores da dopamina. A *proclorperazina* é eficaz contra quimioterápicos pouco ou moderadamente emetogênicos (p. ex., *fluorouracil* e *doxorrubicina*). Embora o aumento da dosagem melhore a atividade antiemética, os efeitos adversos são dose-limitantes.

2. **Bloqueadores dos receptores 5-HT$_3$:** Os antagonistas dos receptores 5-HT$_3$ incluem *ondansetrona*, *granisetrona*, *palonosetrona* e *dolasetrona*. Esses fármacos bloqueiam seletivamente os receptores 5-HT$_3$ na periferia (fibras aferentes vagais viscerais) e no cérebro (CTZ). Essa classe é importante no tratamento da êmese relacionada com a quimioterapia, principalmente graças à sua longa duração de ação e eficácia superior. Eles podem ser administrados como dose simples antes da quimioterapia (por via IV ou oral) e são eficazes contra todos os graus de tratamentos emetogênicos. *Ondansetrona* e *granisetrona* evitam a êmese de 50 a 60% dos pacientes tratados com *cisplatina*. Eles também são úteis no tratamento de náuseas e êmeses pós-operatórias. Os antagonistas 5-HT$_3$ são extensamente biotransformados pelo fígado, mas somente a *ondansetrona* exige ajuste de dosagem na insuficiência hepática. A eliminação se dá pela urina. Alterações eletrocardiográficas, como o prolongamento do intervalo QT, podem ocorrer com *dolasetrona* e dosagens elevadas de *ondansetrona*. Por essa razão, a *dolasetrona* não está mais aprovada para a profilaxia da NEIQ.

3. **Benzamidas substituídas:** Uma das várias benzamidas substituídas com atividade antiemética, a *metoclopramida* é eficaz em doses altas contra a emetogênica cisplatina, prevenindo a êmese de 30 a 40% dos pacientes e reduzindo a êmese na maioria. A *metoclopramida* consegue isso com a inibição da dopamina no CTZ. Os efeitos adversos antidopaminérgicos, incluindo sintomas extrapiramidais, limitam o uso prolongado de doses elevadas. A *metoclopramida* era usada previamente como fármaco pró-cinético no tratamento da DRGE. Contudo, devido ao perfil de efeitos adversos e à disponibilidade de fármacos mais eficazes, como os IBPs, ela é reservada para pacientes com gastroparesia comprovada.

4. **Butirofenonas:** *Droperidol e haloperidol* atuam bloqueando os receptores de dopamina. As butirofenonas são antieméticos moderadamente eficazes. O *droperidol* é usado com mais frequência para sedação em endoscopia e cirurgia, em geral associada a opioides ou benzodiazepínicos. Contudo, ele pode prolongar o intervalo QT e deve ser reservado para pacientes com resposta inadequada a outros fármacos. Doses altas de *haloperidol* são quase tão eficazes quanto as doses altas de *metoclopramida* na prevenção da êmese induzida por *cisplatina*.

5. **Benzodiazepínicos:** A potência antiemética do *lorazepam* e do *alprazolam* é baixa. Seu efeito benéfico pode ser devido às suas propriedades sedativas, ansiolíticas e amnésicas. Essas mesmas propriedades tornam os benzodiazepínicos úteis no tratamento da êmese por antecipação. O uso concomitante com álcool deve ser evitado devido ao efeito depressor aditivo no SNC.

6. **Corticosteroides:** A *dexametasona* e a *metilprednisolona*, usadas sozinhas, são eficazes contra quimioterapia leve ou moderadamente

booksmedicos.org

emetogênica. Com mais frequência, contudo, elas são associadas a outros fármacos. Seu mecanismo antiemético não é conhecido, mas pode envolver bloqueio de prostaglandinas.

7. **Bloqueador do receptor da substância P/neurocinina-1:** O *aprepitanto* atua no receptor de neurocinina no cérebro e bloqueia as ações da substância natural. Ele é indicado apenas para regimes quimioterápicos moderada ou altamente emetogênicos. Geralmente é administrado por via oral com *dexametasona* e um antagonista da 5-$HT_3$. Ele sofre extensa biotransformação, primariamente pela CYP3A4, e pode afetar a biotransformação de outros fármacos por essa enzima, como *varfarina* e anticoncepcionais orais.

8. **Regimes associados:** Os antieméticos com frequência são associados para aumentar a atividade antiemética ou diminuir a toxicidade (Fig. 31.11). Corticosteroides, mais comumente *dexametasona*, aumentam a atividade antiemética quando administrados com dose elevada de *metoclopramida*, um antagonista da 5-$HT_3$, fenotiazínico, butirofenona ou um benzodiazepínico. Anti-histamínicos, como a *difenidramina*, com frequência são administrados juntos com doses elevadas de *metoclopramida* para diminuir as reações extrapiramidais, ou administrados com corticosteroides para evitar a diarreia induzida por *metoclopramida*.

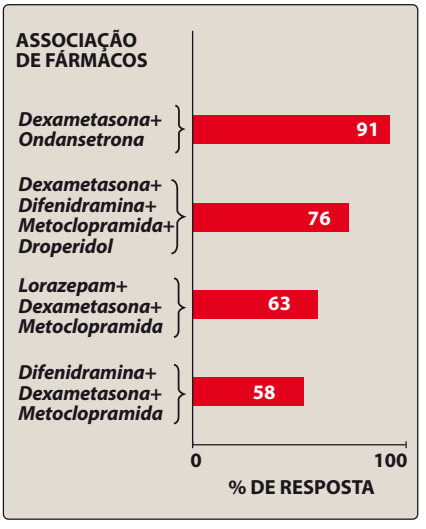



**Figura 31.11**

Eficácia antiemética de algumas associações de fármacos contra episódios eméticos nas primeiras 24 horas após a quimioterapia com *cisplatina*.

## IV. ANTIDIARREICOS

O aumento da motilidade do TGI e a diminuição de absorção de líquidos são os principais fatores na diarreia. Os antidiarreicos incluem fármacos antimotilidade, adsorventes e fármacos que modificam o transporte de água e eletrólitos (Fig. 31.12).

### A. Fármacos antimotilidade

Dois fármacos amplamente usados para controlar a diarreia são o *difenoxilato* e a *loperamida*. Ambos são análogos à *meperidina* e têm ações tipo opioide no intestino. Eles ativam receptores opioides pré-sinápticos no sistema nervoso entérico para inibir a liberação de ACh e diminuir o peristaltismo. Em doses usuais, não têm efeito analgésico. Como esses fármacos podem contribuir para o megacolo tóxico do intestino, não devem ser usados em crianças ou em pacientes com colite grave.

### B. Adsorventes

Os fármacos adsorventes, como *hidróxido de alumínio* e *metilcelulose*, são usados para controlar diarreias. Presumivelmente, esses fármacos atuam adsorvendo toxinas intestinais ou microrganismos e/ou revestindo e protegendo a mucosa intestinal. Eles são muito menos eficazes do que os fármacos antimotilidade e podem interferir na absorção de outros fármacos.

### C. Fármacos que modificam o transporte de líquido e eletrólitos

O *salicilato de bismuto*, usado na diarreia do viajante, diminui a secreção de líquidos no intestino. Sua ação pode ser devida ao componente salicilato, bem como sua ação de revestimento. Os efeitos adversos podem incluir língua escurecida e fezes pretas.

| ANTIMOTILIDADE |
|---|
| *Difenoxilato + atropina* |
| *Loperamida* |
| **ADSORVENTES** |
| *Hidróxido de alumínio* |
| *Metilcelulose* |
| **MODIFICADORES DO TRANSPORTE DE LÍQUIDOS E ELETRÓLITOS** |
| *Subsalicilato de bismuto* |

**Figura 31.12**

Resumo de fármacos usados contra a diarreia.

booksmedicos.org

| IRRITANTES E ESTIMULANTES |
|---|
| *Bisacodilo* |
| *Óleo de rícino* |
| *Sena* |
| **LAXANTES VOLUMOSOS** |
| *Metilcelulose* |
| *Psyllium* |
| **LAXANTES SALINOS E OSMÓTICOS** |
| *Citrato de magnésio* |
| *Hidróxido de magnésio* |
| *Lactulose* |
| *Polietilenoglicol* |
| **AMOLECEDORES DE FEZES** |
| *Docusato* |
| **LAXANTES LUBRIFICANTES** |
| *Óleo mineral* |
| *Supositórios de glicerina* |
| **ATIVADORES DE CANAIS DE CLORETOS** |
| *Lubiprostona* |

**Figura 31.13**
Resumo de fármacos usados contra a constipação.

## V. LAXANTES

Os laxantes são comumente usados contra a constipação, para acelerar o movimento do alimento por meio do TGI. Esses fármacos podem ser classificados com base no seu mecanismo de ação (Fig. 31.13). Os laxantes aumentam o risco de perda do efeito de fármacos pouco absorvidos, preparações de ação postergada e preparações orais de liberação estendida por acelerarem o seu trânsito intestinal. Usados cronicamente, eles também podem causar desequilíbrios eletrolíticos. Vários desses fármacos têm risco de dependência para o usuário.

### A. Irritantes e estimulantes

1. **Senna:** Este é um laxante estimulante amplamente usado. Seu componente ativo é um grupo de senosídeos, um complexo natural de glicosídeos antraquinônicos. Usado por via oral, causa evacuação de 8 a 10 horas. Ele também causa secreção de água e eletrólitos para o interior do intestino. Em produtos associados contendo o amolecedor de fezes *docusato*, esse fármaco é útil no tratamento das constipações causadas por opioides.

2. **Bisascodil:** Disponibilizado como supositório e comprimidos revestidos entéricos, o *bisacodil* é um potente estimulante do colo do intestino. Ele atua diretamente nas fibras nervosas na mucosa do colo do intestino.

3. **Óleo de rícino:** Este produto é hidrolisado no intestino delgado em ácido ricinoleico, que tende a irritar muito o estômago e, logo, aumenta o peristaltismo. Ele deve ser evitado em gestantes, pois pode estimular contrações do útero.

### B. Laxantes aumentadores de volume

Os laxantes aumentadores de volume incluem coloides hidrofílicos (de partes não digeríveis de frutas e vegetais). Eles formam géis no intestino grosso, causando a retenção de água e a distensão intestinal, aumentando, assim, a atividade peristáltica. Ações similares são produzidas por *metilcelulose*, sementes de linho (*Psyllium*) e fibras. Eles devem ser usados com cautela em pacientes que se encontram imobilizados, devido ao potencial de causar obstrução intestinal.

### C. Laxantes salinos e osmóticos

Os catárticos salinos, como *citrato de magnésio*, *hidróxido de magnésio* e *fosfato de sódio*, são sais não absorvíveis (ânions e cátions) que retêm água no intestino por osmose. Isso distende o intestino, aumentando a atividade intestinal e produzindo defecação em poucas horas. Soluções eletrolíticas contendo *polietilenoglicol* (*PEG*) são usadas como lavagens colônicas para preparar o intestino para procedimentos endoscópicos ou radiológicos. Pó de *PEG* para solução está disponível como laxante em medicamentos receitados e também de venda livre. Esse fármaco causa menos cólicas e gases do que outros laxantes. A *lactulose* é um dissacarídeo semissintético que também atua como laxante osmótico. Ela não

booksmedicos.org

consegue ser hidrolisada pelas enzimas gastrintestinais. As dosagens orais alcançam o colo do intestino e são degradadas pelas bactérias colônicas em ácidos lático, fórmico e acético. Isso aumenta a pressão osmótica, causando acúmulo de líquidos que distende o colo do intestino, amolece as fezes e causa defecação. A *lactulose* é usada também para o tratamento da encefalopatia hepática, por reduzir os níveis de amônia.

### D. Amolecedores de fezes (laxantes emolientes ou surfactantes)

Os fármacos ativos em superfície que se tornam emulsificados com as fezes produzem fezes amolecidas e facilitam sua progressão. Estão incluídos aí o *docusato de sódio* e o *docusato de cálcio.* Eles podem demorar dias para fazerem efeito e geralmente são usados na profilaxia, em vez de no tratamento agudo. Os amolecedores de fezes não devem ser ingeridos simultaneamente com óleo mineral, devido ao risco de absorção do óleo mineral.

### E. Laxantes lubrificantes

O óleo mineral e os supositórios de *glicerina* são considerados lubrificantes e agem facilitando a passagem de fezes endurecidas. O óleo mineral deve ser ingerido por via oral em posição ereta (de pé) para evitar a aspiração e uma potencial pneumonia lipídica ou lipoide.

### F. Ativadores de canais de cloro

A *lubiprostona*, atualmente o único fármaco desta classe, atua ativando os canais de cloreto para aumentar a secreção de líquidos no lúmen intestinal. Isso facilita a progressão das fezes e causa pouca alteração no equilíbrio eletrolítico. A *lubiprostona* é usada no tratamento da constipação crônica, particularmente porque não foram demonstradas intolerância ou dependência associadas a esse fármaco. Interações entre fármacos também parecem mínimas, pois a biotransformação ocorre rapidamente no estômago e no jejuno.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

31.1 Uma paciente de 68 anos com insuficiência cardíaca apresenta câncer ovariano. Ela inicia o tratamento com *cisplatina*, mas apresenta náuseas e êmese intensas. Qual dos seguintes fármacos deve ser o mais eficaz contra a êmese dessa paciente, sem agravar o seu problema cardíaco?

A. *Droperidol.*
B. *Dolasetrona.*
C. *Proclorperazina.*
D. *Dronabinol.*
E. *Palonosetrona.*

Resposta correta = E. A *palonosetrona* é um antagonista da 5-$HT_3$ eficaz contra fármacos com alta atividade emetogênica, como a *cisplatina*. Embora a *dolasetrona* também esteja nessa classe, a sua propensão a apresentar efeitos no coração a torna uma má escolha para essa paciente. O *droperidol* também tem efeitos no coração e hoje é considerado um fármaco de segunda escolha, usado em associação com opioides ou benzodiazepínicos. O efeito antiemético da *proclorperazina*, um fenotiazínico, é melhor contra fármacos antineoplásicos com propriedades emetogênicas de baixa a moderada.

booksmedicos.org

31.2 Uma mulher de 45 anos queixa-se de azia persistente e gosto desagradável e ácido na boca. O clínico suspeita de refluxo gastresofágico e recomenda elevar a cabeceira da cama em 15-20 cm, não comer por várias horas antes de ir deitar e ingerir sempre pequenas porções. Duas semanas depois, ela retorna dizendo que os sintomas diminuíram um pouco, mas continuam incomodando. Qual dos seguintes fármacos o clínico provavelmente prescreverá?

A. Um antiácido como o *hidróxido de alumínio*.
B. *Diciclomina*.
C. Um fármaco ansiolítico como o *alprazolam*.
D. *Esomeprazol*.

Resposta correta = D. É apropriado tratar essa paciente com um IBP que reduz a produção de ácido e promove a cicatrização. Um antagonista do receptor $H_2$ também pode ser útil, mas os IBPs são os preferidos. Um antiácido diminuiria a produção de ácido gástrico, mas seu efeito é de curta duração se comparado ao dos inibidores do receptor $H_2$. A *diciclomina* é um fármaco antimuscarínico e diminui a produção de ácido, mas não é tão eficaz como os IBPs ou os inibidores do receptor $H_2$. Um fármaco ansiolítico pode ter ação antiemética, mas não terá efeito na produção de ácido.

31.3 Um casal celebrando o 40° aniversário de casamento viajará ao Peru para visitar Machu Picchu. Devido às experiências em viagens no passado, eles pedem ao médico para prescrever um fármaco contra diarreia. Qual dos seguintes fármacos será eficaz?

A. *Omeprazol.*
B. *Loperamida.*
C. *Famotidina.*
D. *Lorazepam.*

Resposta correta = B. A *loperamida* é o único fármaco dessa série que tem atividade antidiarreica. O *omeprazol* é um IBP, a *famotidina* antagoniza o receptor $H_2$, e o *lorazepam* é um benzodiazepínico sedativo e ansiolítico.

31.4 Uma mulher de 27 anos que está na 34ª semana de gravidez em repouso no leito consulta o seu obstetra. Durante a visita, ela relata constipação leve. Qual das seguintes medicações seria recomendável?

A. Óleo de rícino.
B. *Docusato.*
C. Óleo mineral.
D. *Loperamida.*

Resposta correta = B. Embora seu efeito não seja imediato, o *docusato* pode ser usado contra constipação leve e é considerado geralmente seguro na gravidez. O óleo de rícino não deve ser usado na gravidez porque pode provocar contrações do útero. O óleo mineral não deve ser usado em pacientes acamados devido à possibilidade de aspiração. A *loperamida* é usada contra a diarreia, não contra constipação.

31.5 Qual dos seguintes fármacos causa coloração da língua?

A. *Amoxicilina*
B. *Omeprazol.*
C. Compostos de bismuto.
D. *Lubiprostona*.

Resposta correta = C. Os compostos de bismuto podem causar coloração preta na língua. Os outros fármacos não estão associados com esse efeito.

31.6 Um paciente está recebendo *lorazepam* antes da quimioterapia para diminuir náuseas e êmese por antecipação. Qual dos seguintes fármacos deve ser evitado nesse paciente?

A. *Docusato.*
B. *Ondansetrona.*
C. *Polietilenoglicol.*
D. *Etanol.*

Resposta correta = D. O *etanol* combinado com benzodiazepínico, particularmente em doses elevadas, pode produzir inconsciência, depressão respiratória e mesmo a morte. Os outros fármacos relacionados não têm uma interação demonstrada específica com benzodiazepínicos.

31.7 Todos os seguintes fármacos são bem tolerados, em geral, para o tratamento da constipação, EXCETO:

A. Óleo de rícino.
B. *Metilcelulose.*
C. *PEG.*
D. *Docusato.*

Resposta correta = A. O óleo de rícino pode produzir cólicas fortes que o tornam difícil de tolerar para muitos pacientes, sobretudo os idosos. As outras três opções geralmente são bem toleradas.

booksmedicos.org

31.8 Uma paciente idosa com anamnese de infarto do miocárdio recente deseja medicação para tratar azia ocasional. Atualmente, está tomando vários medicamentos, incluindo ácido acetilsalicílico, *clopidogrel*, *sinvastatina*, *metoprolol* e *lisinopril*. Qual das seguintes escolhas deve ser EVITADA nessa paciente?

A. *Citrato de cálcio.*
B. *Famotidina.*
C. *Omeprazol.*
D. *Ranitidina.*
E. *Carbonato de cálcio.*

Resposta correta = C. O *omeprazol* pode, possivelmente, reduzir a eficácia do *clopidogrel* porque inibe a sua conversão para a forma ativa.

31.9 Sintomas extrapiramidais são associados a qual dos seguintes fármacos?

A. *Metoclopramida.*
B. *Alprazolam.*
C. *Aprepitanto.*
D. *Loperamida.*

Resposta correta = A. Somente a *metoclopramida* está associada com sintomas extrapiramidais. Isso se deve à sua ação inibidora da atividade da dopamina.

31.10 Qual das seguintes medicações contra problemas gastrintestinais é contraindicada na gravidez?

A. *Carbonato de cálcio.*
B. *Famotidina.*
C. *Lansoprazol.*
D. *Misoprostol.*

Resposta correta = D. O *misoprostol* é contraindicado na gravidez porque pode estimular as contrações do útero. As outras medicações podem ser usadas durante a gravidez para tratamento da azia (comum na gestação) ou úlcera péptica.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Distúrbios urológicos

# 32

Katherine Vogel Anderson

## I. RESUMO

Disfunção erétil (DE) e hiperplasia prostática benigna (HPB) são distúrbios urológicos comuns no homem. A DE é a incapacidade de manter a ereção peniana para realizar a atividade sexual bem-sucedida. A DE tem várias causas orgânicas e psicogênicas, entre as quais se destacam doença vascular, diabetes, medicações, depressão e sequelas de cirurgia prostática. Estima-se que a DE afete cerca de 30 milhões de homens somente nos EUA. A HPB é o aumento não maligno da próstata, que ocorre naturalmente com o avanço da idade do homem. Conforme a próstata aumenta, desenvolvem-se sintomas no trato urinário inferior que podem impactar na qualidade de vida do paciente. Um resumo de fármacos para tratar a DE e a HPB é apresentado na Figura 32.1.

| FÁRMACOS CONTRA A DISFUNÇÃO ERÉTIL |
|---|
| *Alprostadil* |
| *Avanafila* |
| *Sildenafila* |
| *Tadalafila* |
| *Vardenafila* |
| **α-BLOQUEADORES** |
| *Alfuzosina* |
| *Doxazosina* |
| *Prazosina* |
| *Silodosina* |
| *Tansulosina* |
| *Terazosina* |
| **INIBIDORES DA 5α-REDUTASE** |
| *Dutasterida* |
| *Finasterida* |

**Figura 32.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento de disfunção erétil e hiperplasia prostática benigna.

## II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR DISFUNÇÃO ERÉTIL

O tratamento da DE inclui implantes penianos, injeções intrapenianas, injeções de *alprostadil*, supositórios intrauretrais de *alprostadil* e inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE-5) por via oral. Graças à eficácia, à facilidade de uso e à segurança dos inibidores da PDE-5, esses fármacos são atualmente considerados a primeira escolha contra a DE. Quatro inibidores da PDE-5 (*sildenafila*, *vardenafila*, *tadalafila* e *avanafila*) estão aprovados para o tratamento da DE. (Nota: *sildenafila* e *tadalafila* também são indicadas para o tratamento da hipertensão pulmonar, mas o regime de dosagem difere para essa indicação.)

### A. Inibidores da 5-fosfodiesterase

Os quatro inibidores da PDE-5, *sildenafila*, *vardenafila*, *tadalafila e avanafila,* são igualmente eficazes no tratamento da DE, e os perfis de efeitos adversos são similares. Contudo, esses fármacos diferem na duração de ação e no efeito dos alimentos sobre sua absorção.

1. **Mecanismo de ação:** A estimulação sexual resulta em relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso, aumentando o

booksmedicos.org

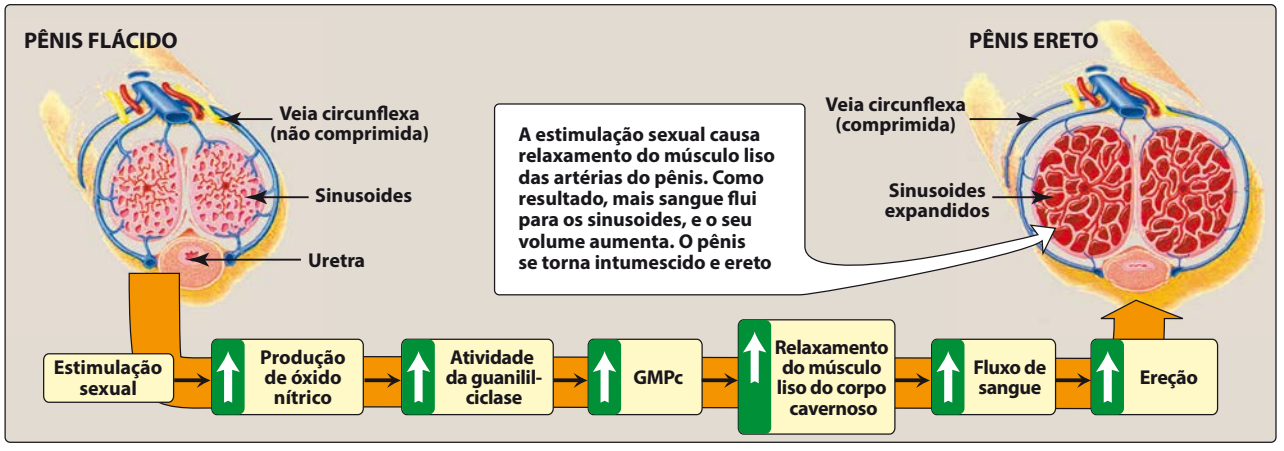



**Figura 32.2**

Mecanismo da ereção do pênis.
GMPc, monofosfato cíclico de guanosina.

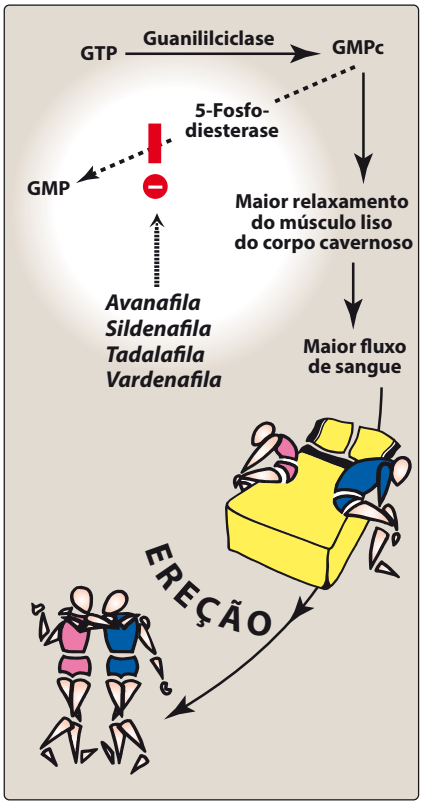



**Figura 32.3**

Efeito dos inibidores da PDE-5 nos níveis de GMPc no músculo liso do corpo cavernoso.
GTP, trifosfato de guanosina.

influxo de sangue (Fig. 32.2). O mediador dessa resposta é o óxido nítrico (NO). O NO ativa a guanilil ciclase, que forma monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir de trifosfato de guanosina. O GMPc produz relaxamento do músculo liso pela diminuição da concentração intracelular de $Ca^{2+}$. A duração de ação dos nucleotídeos cíclicos é controlada pela ação da PDE-5. No mínimo 11 isoenzimas de PDE foram caracterizadas. *Sildenafila*, *vardenafila*, *tadalafila* e *avanafila* inibem a PDE-5, a isoenzima responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso. A ação dos inibidores da PDE-5 é aumentar o fluxo de sangue no corpo cavernoso em um dado nível de estimulação sexual (Fig. 32.3). Nas doses recomendadas, os inibidores da PDE-5 não têm efeito na ausência de estimulação sexual.

2. **Farmacocinética:** A *sildenafila* e a *vardenafila* têm propriedades farmacocinéticas similares. Ambas devem ser tomadas cerca de 1 hora antes da atividade sexual, com aumento da ereção observado até 4 horas depois da administração. Portanto, a administração de *sildenafila* e *vardenafila* deve ser programada apropriadamente com relação à atividade sexual prevista. A absorção de ambos os fármacos é postergada pelo consumo de refeição rica em gorduras. A *vardenafila* está disponível também como um comprimido formulado para desintegração oral (CDO), o qual não é afetado pela alimentação rica em gorduras. Contudo, a biodisponibilidade do CDO pode diminuir com a água e, assim, esse comprimido deve ser colocado sob a língua e não ser deglutido com líquidos. A *vardenafila* CDO oferece maior biodisponibilidade sistêmica do que o comprimido oral revestido, e esses produtos não são intercambiáveis. A *tadalafila* tem início de ação mais lento (Fig. 32.4) se comparado ao da *sildenafila* e da *vardenafila*, mas apresenta meia-vida significativamente mais longa, de cerca de 18 horas. Assim, está aprovada para uma dosificação única por dia (além da dosificação "conforme necessário"). Isso resulta em aumento da função erétil por até 36 horas. Além disso, a absorção da *tadalafila* não é influenciada clinicamente pela ingestão de alimentos. A cronometragem da atividade sexual é menos crítica com a *tadalafila*, devido ao seu efeito prolongado. De todos os inibidores da PDE-5, a *avanafila* tem o início de ação mais

booksmedicos.org

rápido. Ela deve ser ingerida 30 minutos antes da atividade sexual. Todos os inibidores da PDE-5 são biotransformados pela enzima CYP3A4. A dosagem deve ser ajustada em pacientes com disfunção hepática. Para pacientes com disfunção renal grave, a dosagem de *sildenafila* e *tadalafila* deve ser reduzida, e dosagens diárias de *tadalafila* e *avanafila* são contraindicadas nesses pacientes.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais frequentes dos inibidores da PDE-5 são cefaleia, rubor, dispepsia e congestão nasal. Esses efeitos, em geral, são leves, e os homens com DE raramente interrompem o uso por causa de efeitos adversos. Distúrbios na visão colorida (perda da discriminação azul/verde) ocorre com os inibidores da PDE-5, provavelmente devido à inibição da PDE-6 (uma PDE presente na retina e importante para a visão colorida). A *tadalafila* parece não interferir na PDE-6, e relatos de distúrbios na visão colorida são raros para esse fármaco. A incidência dessas reações parece dependente da dose. Súbita perda de audição também é relatada com o uso de inibidores PDE-5, talvez decorrente de mudanças na pressão sinusal devido à vasodilatação. A *tadalafila* é associada com dor nas costas e mialgias, provavelmente em decorrência da inibição da PDE-11, uma enzima presente no músculo esquelético. Há um risco cardíaco inerente associado à atividade sexual. Portanto, os inibidores da PDE-5 devem ser usados com cautela em pacientes com anamnese de doença cardiovascular ou naqueles com fatores de risco fortes para doença cardiovascular. Os inibidores da PDE-5 não devem ser usados mais de uma vez por dia. Todos os inibidores da PDE-5 têm potencial de causar priapismo (ereção prolongada e dolorosa). Embora seja um efeito adverso raro, trata-se de uma emergência médica.

4. **Interações farmacológicas:** Como os inibidores da PDE potencializam a atividade hipotensora do NO, sua administração a pacientes que usam alguma forma de nitrato orgânico é contraindicada (p. ex., produtos com *nitroglicerina* e *dinitrato* ou *mononitrato de isossorbida*). Os inibidores da PDE-5 podem provocar efeito hipotensor adicional quando usados em pacientes sob tratamento com antagonistas $\alpha$-adrenérgicos (usados no tratamento da hipertensão e/ou para aliviar os sintomas associados à HPB). A combinação de inibidores da PDE-5 com antagonistas $\alpha$-adrenérgicos deve ser usada com cautela. Os pacientes devem estar com dosagem estável do antagonista $\alpha$-adrenérgico antes de iniciar o inibidor da PDE-5, e este deve ser iniciado com dosagem baixa, caso essa associação seja necessária. A dosagem de inibidores da PDE-5 pode precisar ser diminuída na presença de inibidores potentes de CYP3A4, como *claritromicina*, *ritonavir* e outros inibidores da protease.

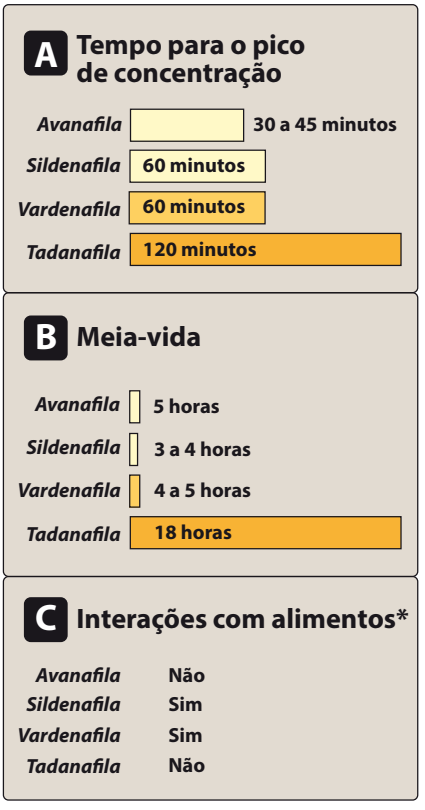



**Figura 32.4**

Algumas propriedades dos inibidores da PDE-5.
*Ocorre atraso no tempo para alcançar o pico de concentração do fármaco caso este seja ingerido com alimentos ricos em gorduras.

## B. Alprostadil

*Alprostadil* é uma prostaglandina $E_1$ ($PGE_1$) sintética. No tecido peniano, a $PGE_1$ permite o relaxamento da musculatura lisa no corpo cavernoso. O *alprostadil* está disponível como supositório intrauretral e em formulação injetável. Embora os inibidores da PDE-5 sejam considerados o tratamento de primeira escolha no tratamento da DE, o *alprostadil* pode ser usado para pacientes que não sejam candidatos ao tratamento oral. Em contraste com os fármacos orais, o *alprostadil* atua localmente, o que reduz os efeitos adversos.

1. **Mecanismo de ação:** O *alprostadil* causa relaxamento do músculo liso por mecanismo desconhecido. Acredita-se que aumente a

booksmedicos.org

concentração de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) no interior do tecido cavernoso. Como resultado, ativa-se a proteinocinase, permitindo o relaxamento do músculo liso trabecular e a dilatação das artérias cavernosas. O aumento do fluxo de sangue para a câmara de ereção comprime o efluxo venoso, de modo que o sangue fica aprisionado, levando à ereção.

2. **Farmacocinética:** A absorção sistêmica do *alprostadil* é mínima. Caso algum *alprostadil* seja absorvido, é rapidamente biotransformado. O começo da ação do *alprostadil* é de 5 a 10 minutos quando usado na forma de supositório uretral e de 2 a 25 minutos quando administrado por injeção. A ereção resultante pode durar por 30 a 60 minutos ou mais, dependendo de cada paciente.

3. **Efeitos adversos:** Como o *alprostadil* não é absorvido sistemicamente, são raros os efeitos adversos sistêmicos. Contudo, hipotensão e cefaleia são possíveis devido à vasodilatação induzida por $PGE_1$. Localmente, os efeitos adversos do *alprostadil* incluem dor peniana, dor uretral e dor testicular. Sangramento devido à inserção ou à injeção do *alprostadil* é raro. Hematoma, equimose e urticária são possíveis pela injeção de *alprostadil*, embora esses efeitos adversos também sejam raros. O *alprostadil* pode causar priapismo.

## III. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Três classes de fármacos são usados para tratar a HPB: antagonistas $\alpha_1$-adrenérgicos, inibidores da 5-$\alpha$-redutase e inibidores da PDE-5.

### A. Antagonistas $\alpha_1$-adrenérgicos

*Terazosina*, *doxazosina*, *tansulosina*, *alfuzosina* e *silodosina* são bloqueadores competitivos seletivos do receptor $\alpha_1$. Os cinco são indicados para o tratamento da HPB (Fig. 32.1). A *prazosina* é um $\alpha$-bloqueador usado extrabula para tratamento da HPB. Entretanto, as normas atuais não endossam seu uso para essa indicação. Veja no Capítulo 7 a discussão sobre os $\alpha$-bloqueadores contra a hipertensão.

1. **Mecanismo de ação:** Os receptores $\alpha_{1A}$ são encontrados na próstata, os receptores $\alpha_{1B}$ estão presentes na próstata e nos vasos e os receptores $\alpha_{1D}$ são encontrados nos vasos. Bloqueando os receptores $\alpha_{1A}$ e $\alpha_{1B}$ na próstata, os $\alpha$-bloqueadores causam relaxamento do músculo liso prostático, o que melhora o fluxo da urina. *Doxazosina*, *terazosina* e *alfuzosina* bloqueiam os receptores $\alpha_{1A}$ e $\alpha_{1B}$, ao passo que *tansulosina* e *silodosina* são mais seletivos para o receptor $\alpha_{1A}$. Como *doxazosina*, *terazosina* e *alfuzosina* bloqueiam os receptores $\alpha_{1B}$, eles diminuem a resistência vascular periférica e a pressão arterial, por relaxarem os músculos lisos arteriais e venosos. Em contraste, *tansulosina e silodosina* têm menor efeito na pressão arterial, pois são mais seletivos para o receptor $\alpha_{1A}$ específico da próstata. Em geral, os $\alpha$-bloqueadores causam mudanças mínimas no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo renal e na velocidade de filtração glomerular.

2. **Farmacocinética:** Os $\alpha$-bloqueadores são bem absorvidos na administração por via oral. A absorção de *tansulosina*, *alfuzosina* e *silodosina* é maior quando são ingeridos com alimentos. Por isso,

booksmedicos.org

para melhor eficácia, esses fármacos devem ser ingeridos com alimentos (em geral, no jantar). *Doxazosina*, *alfuzosina*, *tansulosina* e *silodosina* são biotransformados pelo sistema CYP450. A *silodosina* também é substrato da glicoproteína P (gpP). A *terazosina* é biotransformada no fígado, mas não pelo sistema CYP. Em geral, os α-bloqueadores apresentam meia-vida de 8 a 22 horas, com pico do efeito entre 1 e 4 horas após a administração. A *silodosina* requer ajuste da dosagem nos comprometimentos renais e é contraindicada para pacientes com disfunção renal grave.

3. **Efeitos adversos:** Os $\alpha_1$-bloqueadores podem causar tontura, falta de energia, congestão nasal, cefaleia, sonolência e hipotensão ortostática (embora em menor intensidade do que observado com *fenoxibenzamina* e *fentolamina*). A *tansulosina* e a *silodosina* inibem os receptores $\alpha_{1A}$ encontrados no músculo liso da próstata. Essa seletividade é responsável pelos efeitos relativamente mínimos na pressão arterial, embora possa ocorrer tontura e ortostasia. Esses fármacos não afetam a função sexual masculina de modo tão acentuado quanto a *fenoxibenzamina* e a *fentolamina*. Entretanto, por bloquear os receptores α nos ductos ejaculatórios e impedir a contração do músculo liso, têm sido relatadas inibição da ejaculação e ejaculação retrógrada. A *tansulosina* exige cautela quanto à "síndrome da íris flácida", uma condição na qual a íris ondula em resposta à cirurgia intraoperatória do olho. A Figura 32.5 resume alguns efeitos adversos observados com os bloqueadores α.

4. **Interações farmacológicas:** Fármacos que inibem CYP3A4 e CYP2D6 (p. ex., *verapamil e diltiazem*) podem aumentar a concentração plasmática de *doxazosina*, *alfuzosina*, *tansulosina* e *silodosina,* ao passo que fármacos que induzem o sistema CYP450 (p. ex., *carbamazepina*, *fenitoína* e *erva-de-são-joão*) podem diminuir as concentrações plasmáticas. A *alfuzosina* pode prolongar o intervalo QT e deve ser usada com cautela com outros fármacos que causam esse efeito (p. ex., antiarrítmicos da classe III). Como a *silodosina* é substrato da gp-P, fármacos que a inibem, como a *ciclosporina*, podem aumentar a concentração de *silodosina*.

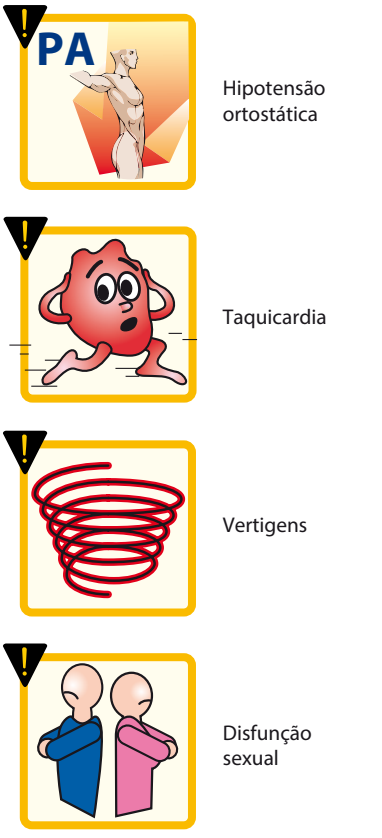



**Figura 32.5**
Alguns efeitos adversos comumente observados com fármacos bloqueadores α-adrenérgicos não seletivos.

## B. Inibidores da 5-α-redutase

*Finasterida* e *dutasterida* inibem a 5-α-redutase. Comparados a α-bloqueadores, que aliviam os sintomas da HPB de 7 a 10 dias, os inibidores da 5-α-redutase podem precisar de 12 meses para diminuir os sintomas.

1. **Mecanismo de ação:** *Finasterida* e *dutasterida* inibem a enzima 5-α-redutase, que é responsável por converter testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) mais ativa. A DHT é o androgênio que estimula o crescimento da próstata. Reduzindo a DHT, a próstata encolhe, e o fluxo melhora. Comparada com *finasterida,* a *dutasterida* é mais potente e causa maior redução na DHT. Para que os inibidores da 5-α-redutase sejam eficazes, a próstata deve estar aumentada. Assim, é apropriado usar um inibidor da 5-α-redutase em combinação com um α-bloqueador quando a próstata está aumentada. As Figuras 32.6 e 32.7 resumem diferenças importantes entre essas duas classes de fármacos. *Finasterida* e *dutasterida* também são usadas contra alopecia, pois a redução de DHT no escalpo e no soro previne a queda de cabelos.

booksmedicos.org

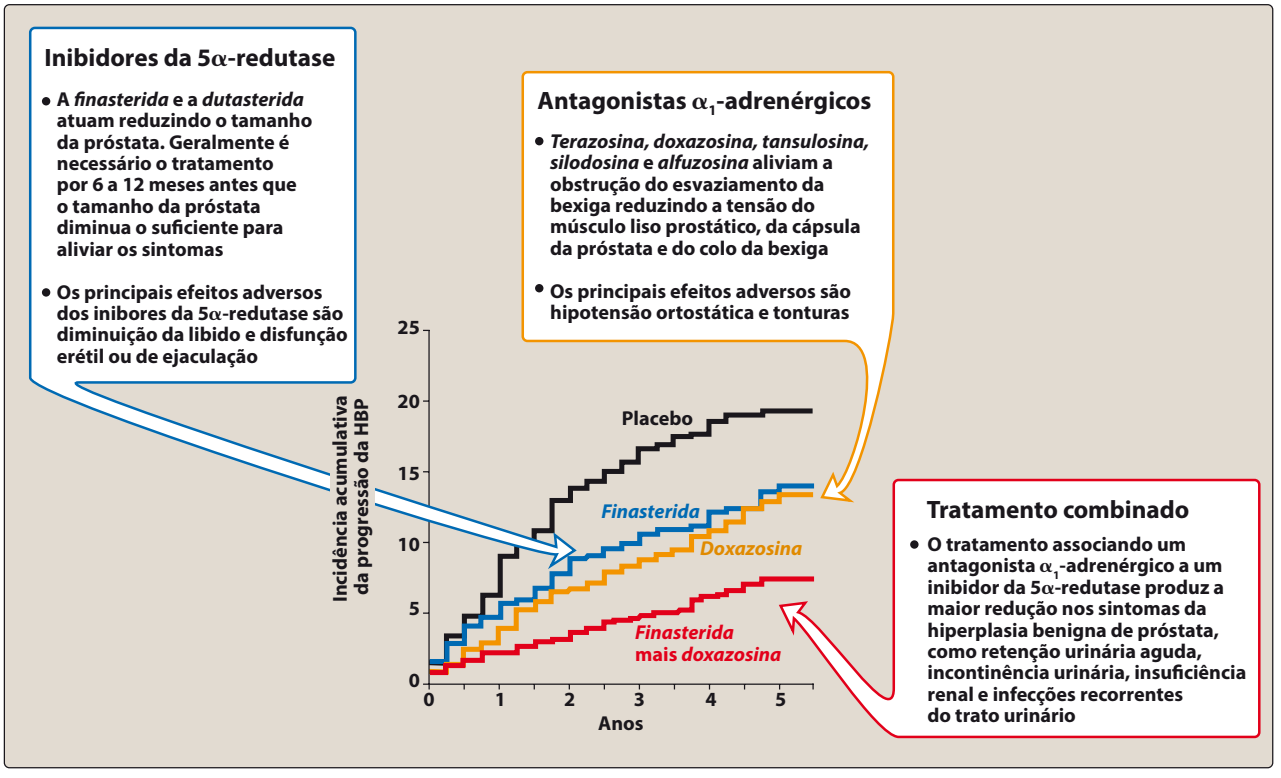



**Figura 32.6**

Tratamento contra a HBP.

2. **Farmacocinética:** Os alimentos não afetam a absorção dos dois fármacos. Ambos ligam-se amplamente às proteínas. *Finasterida* e *dutasterida* são biotransformadas pelo sistema CYP450. A meia-vida de eliminação plasmática da *finasterida* é de 6 a 16 horas, e a meia-vida de eliminação terminal da *dutasterida* é de 5 semanas uma vez que for alcançada a concentração de equilíbrio, que se dá, em geral, após 6 meses de tratamento.

| | ANTAGONISTA $\alpha_1$ ADRENÉRGICO | INIBIDORES DA 5α-REDUTASE |
|---|---|---|
| **Diminuição do tamanho da próstata** | **Não** | **Sim** |
| **Pico do efeito** | **2-4 semanas** | **6-12 meses** |
| **Diminuição do PSA** | **Não** | **Sim** |
| **Disfunção sexual** | **+** | **++** |
| **Efeitos hipotensores** | **++** | **–** |
| **Fármacos comumente usados** | ***Tansulosina* e *alfuzosina*** | ***Finasterida* e *dutasterida*** |

**Figura 32.7**

Comparações de tratamentos contra a HPB.
PSA, antígeno prostático específico.

booksmedicos.org

3. **Efeitos adversos:** Os inibidores da 5-α-redutase causam efeitos adversos sexuais, como diminuição do ejaculado, diminuição da libido, DE, ginecomastia e oligospermia. *Finasterida* e *dutasterida* têm potencial teratogênico. Mulheres grávidas ou em idade fértil não devem manusear ou ingerir qualquer um dos fármacos, pois isso pode causar defeitos congênitos graves envolvendo a genitália de fetos masculinos. Embora ambos os fármacos sejam biotransformados pelo sistema CYP450, são raras as interações medicamentosas. Não é correto usar o inibidor da 5-α-redutase com testosterona porque tanto a *finasterida* quanto a *dutasterida* inibem a conversão da testosterona na sua forma ativa, DHT.

## C. Inibidores da 5-fosfodiesterase

*Tadalafila* é o único inibidor da PDE-5 aprovado para o tratamento da HPB. A PDE-5 está presente na próstata e na bexiga. Assim, a inibição da PDE-5 pela *tadalafila* permite a vasodilatação e o relaxamento do músculo liso da próstata e da bexiga, o que reduz os sintomas da HPB.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

32.1 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação ao mecanismo de ação dos inibidores da PDE-5?

A. Aumentam a produção de prostaglandinas.
B. Aumentam os efeitos do NO.
C. Causam vasoconstrição da câmara de ereção.
D. Antagonizam o GMPc.

Resposta correta = B. Os inibidores da PDE-5 aumentam o efeito do NO, prevenindo a hidrólise do GMPc. Os inibidores da PDE-5 não afetam a produção de prostaglandinas. Embora o sangue seja drenado para a câmara de ereção, os inibidores da PDE-5 permitem isso por vasodilatação, não por vasoconstrição. Os inibidores da PDE-5 previnem a hidrólise de GMPc, mas não antagonizam sua ação.

32.2 Ao escolher entre os inibidores da PDE-5 disponíveis para o tratamento da DE, qual das seguintes alternativas tem uma consideração importante?

A. A *tadalafila* tem a menor meia-vida entre os inibidores da PDE-5.
B. A *sildenafila* deve ser administrada com alimentos, para aumentar a absorção.
C. As doses de *vardenafila* CDO não são iguais às da *vardenafila* revestidas.
D. A *avanafila* deve ser tomada pelo menos 1 hora antes da relação sexual.

Resposta correta = C. A forma farmacêutica CDO da *vardenafila* assegura maior concentração sistêmica do que a obtida com comprimidos revestidos. Por isso, as dosagens não são intercambiáveis. Entre os inibidores da PDE-5, a *tadalafila* é o inibidor que apresenta a meia-vida mais longa. O alimento pode retardar a absorção de *sildenafila*. A *avanafila* tem o início de ação mais rápido e pode ser tomada 30 minutos antes da relação sexual.

32.3 Um paciente que está tomando um inibidor da PDE-5 é diagnosticado com angina. Qual dos seguintes antianginosos é particularmente preocupante neste paciente?

A. *Metoprolol.*
B. *Diltiazem.*
C. *Anlodipino.*
D. *Nitroglicerina.*

Resposta correta = D. Os nitratos, quando tomados com inibidores da PDE-5, podem causar hipotensão ameaçadora à sobrevida. Ainda que *metoprolol*, *diltiazem* e *anlodipino* possam diminuir a pressão arterial, a interação com inibidores da PDE-5 não é relevante.

32.4 Qual das seguintes alternativas descreve com mais precisão o mecanismo de ação do *alprostadil*?

A. Bloqueia o GMPc.
B. Bloqueia o NO.
C. Aumenta a PDE-5.
D. Sumenta o AMPc.

Resposta correta = D. Por meio de mecanismo desconhecido, o *alprostadil* (uma prostaglandina sintética) aumenta os níveis de AMPc, provocando relaxamento dos músculos lisos. O *alprostadil* não afeta GMPc, NO ou PDE-5.

booksmedicos.org

32.5 O *alprostadil* é administrado localmente. Qual das seguintes alternativas é correta com relação à administração local desse fármaco?

A. É responsável pela baixa absorção sistêmica.
B. Aumenta a possibilidade de interações medicamentosas.
C. É realizada por meio de creme.
D. Causa alterações na visão colorida.

Resposta correta = A. A administração local de *alprostadil* tem absorção sistêmica mínima, o que leva a poucas interações medicamentosas. O *alprostadil* é administrado por injeção ou supositório uretral, não por creme. Como a absorção sistêmica é mínima e o *alprostadil* não afeta a PDE-5, são improváveis as alterações na visão colorida.

32.6 Qual das seguintes é a melhor descrição do mecanismo de ação da *terazosina*?

A. Bloqueia a 5-$\alpha$-redutase.
B. Bloqueia receptores $\alpha_{1A}$.
C. Bloqueia a PDE-5.
D. Bloqueia receptores $\alpha_{1A}$ e $\alpha_{1B}$.

Resposta correta = D. A *terazosina* bloqueia tanto os receptores $\alpha_{1A}$ como $\alpha_{1B}$. Ela não afeta a 5-$\alpha$-redutase nem a PDE-5.

32.7 Um paciente está preocupado com o uso da *terazosina* porque é muito sensível aos efeitos adversos dos medicamentos. Qual dos seguintes efeitos adversos será o mais provável nesse paciente?

A. Disfunção erétil.
B. Ginecomastia.
C. Tontura.
D. Êmese.

Resposta correta = C. Devido às propriedades $\alpha$-bloqueadoras, a *terazosina* comumente causa tonturas (o que pode estar associado a hipotensão ortostática). A DE e a ginecomastia não são esperadas com uso de $\alpha$-bloqueadores. Enquanto a maioria dos fármacos causa náuseas e êmese, a *terazosina* é muito mais propensa a causar tonturas.

32.8 Qual das seguintes é uma diferença importante entre *terazosina* e *tansulosina*?

A. *Terazosina* bloqueia receptores $\alpha_{1A}$, ao passo que *tansulosina* bloqueia receptores $\alpha_{1A}$ e $\alpha_{1B}$.
B. *Terazosina* bloqueia receptores $\alpha_{1A}$ e $\alpha_{1B}$, ao passo que *tansulosina* bloqueia receptores $\alpha_{1A}$.
C. *Terazosina* bloqueia a 5-$\alpha$-redutase, ao passo que *tansulosina* bloqueia a PDE-5.
D. *Terazosina* precisa ser ingerida com alimento, ao passo que *tansulosina* pode ser tomada com estômago vazio.

Resposta correta = B. *Tansulosina* é mais seletiva para os receptores $\alpha_{1A}$, encontrados na próstata. A *terazosina* bloqueia os receptores $\alpha_{1A}$, mas também bloqueia os $\alpha_{1B}$. Nenhum bloqueia a 5-$\alpha$-redutase nem a 5-PDE. A *tansulosina* deve ser tomada com alimento, e a *terazosina* não exige isso.

32.9 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação à *finasterida*?

A. Está associada com hipotensão significativa.
B. Está associada com defeitos congênitos.
C. É ativa em 2 semanas depois de iniciar o tratamento.
D. É eliminada por via renal.

Resposta correta = B. Como a *finasterida* inibe a conversão de testosterona na sua forma ativa, ela pode causar defeitos significativos no desenvolvimento da genitália masculina do feto em desenvolvimento. Como tal, ela é contraindicada na gestação. Ao contrário dos $\alpha$-bloqueadores, os inibidores da 5-$\alpha$-redutase não estão associados com hipotensão. A *finasterida* pode precisar de até 12 meses para ser eficaz. Finalmente, a *finasterida* é biotransformada pela CYP450, e não é eliminada por via renal.

32.10 Um homem de 70 anos e HPB, com uma próstata aumentada, continua apresentando sintomas urinários após tratamento adequado com *tansulosina*. *Dutasterida* é acrescentada ao seu tratamento. Além da *tansulosina*, ele também está tomando *hidroclorotiazida*, *testosterona* e *vardenafila* conforme necessário antes das relações sexuais. Qual das suas medicações pode ter interações com a *dutasterida*?

A. *Hidroclorotiazida.*
B. *Tansulosina*
C. *Testosterona.*
D. *Vardenafila.*

Resposta correta = C. Como a *dutasterida* previne a conversão de testosterona na forma mais ativa, DHT, essa medicação apresenta interações. Essencialmente, a *dutasterida* evita que a testosterona "trabalhe". A *hidroclorotiazida* não interfere com a biotransformação da *dutasterida*, e esta não tem qualquer ação no efeito hipotensor da *hidroclorotiazida*. A *tansulosina* é uma associação apropriada com um inibidor da 5-$\alpha$-redutase quando a próstata está aumentada. A *vardenafila* só é prescrita conforme necessário, não têm interações farmacocinéticas com a dutasterida.

booksmedicos.org

# 33

# Anemia

Katherine Vogel Anderson e Patrick Cogan

## I. RESUMO

A anemia é definida como a concentração plasmática de hemoglobina abaixo do normal, resultante de uma diminuição do número de eritrócitos circulantes ou de um conteúdo anormalmente baixo de hemoglobina total por unidade de volume de sangue. Os sinais e os sintomas de anemia incluem fadiga, batimentos cardíacos rápidos, encurtamento da respiração, palidez, tonturas e insônia. A anemia pode ser causada por perda crônica de sangue, anormalidades da medula óssea, aumento da hemólise, infecções, tumores, deficiências endócrinas, insuficiência renal e inúmeras outras doenças. Um grande número de fármacos causa efeitos tóxicos nas células sanguíneas, na produção de hemoglobina ou nos órgãos eritropoiéticos, o que pode causar anemia. Anemias nutricionais são causadas por deficiências de substâncias como ferro, ácido fólico e cianocobalamina (vitamina $B_{12}$), que são necessárias para a eritropoiese normal. Indivíduos com anemias de base genética, como a anemia falciforme, beneficiam-se do tratamento farmacológico com *hidroxiureia*, além das ações de suplementação nutricional. A anemia pode ser corrigida, ao menos temporariamente, pela transfusão de sangue total. Um resumo dos fármacos usados no tratamento da anemia é apresentado na Figura 33.1.

| TRATAMENTO DA ANEMIA |
|---|
| *α-Darbepoetina* |
| *α-Epoetina* |
| *Ácido fólico* |
| *Cianocobalamina (vit. $B_{12}$)* |
| *Ferro* |
| **TRATAMENTO DA NEUTROPENIA** |
| *Filgrastim* |
| *Pegfilgrastim* |
| *Sargramostim* |
| *Tbo-filgrastim* |
| **TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME** |
| *Hidroxiureia* |
| *Pentoxifilina* |

**Figura 33.1**
Resumo dos antianêmicos.

## II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR ANEMIAS

### A. Ferro

O ferro é armazenado nas células da mucosa intestinal, do fígado, do baço e da medula óssea como ferritina (um complexo ferro-proteína) até que ele seja necessário para o organismo. O ferro é oferecido para a medula para a produção de hemoglobina por uma proteína transportadora denominada transferrina. A deficiência de ferro resulta de perdas de sangue agudas ou crônicas, da ingestão insuficiente durante períodos de crescimento rápido em crianças ou em mulheres grávidas ou com a menstruação intensa. Assim, a deficiência de ferro resulta de um equilíbrio negativo decorrente da perda dos estoques de ferro e/ou da ingestão inadequada, culminando em anemia microcítica hipocrômica

booksmedicos.org

(devido a baixo ferro e eritrócitos de tamanho pequeno). Além de sinais e sintomas gerais de anemia, a anemia por deficiência de ferro pode causar pica (fome de gelo, sujeira, papel, etc.), coiloníquia (curvatura para cima das unhas dos dedos e artelhos) e dor e rachaduras nos cantos da boca.

1. **Mecanismo de ação:** A suplementação com ferro elementar corrige a sua deficiência. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC, EUA) recomenda 150-180 mg/dia de ferro elementar oral, dividido em duas ou três doses diárias, para pacientes anêmicos por deficiência de ferro.

2. **Farmacocinética:** O ferro é bem absorvido por administração oral. As condições ácidas do estômago mantêm o ferro na forma ferros (reduzida), que é a forma mais solúvel. O ferro é, então, absorvido no duodeno. (Nota: a quantidade absorvida depende das reservas correntes de ferro no organismo. Se os estoques são adequados, menos ferro será absorvido. Se as reservas estão baixas, mais ferro será absorvido.) A porcentagem relativa de ferro absorvido diminui com o aumento da dosagem. Por essa razão, é recomendado que a maioria das pessoas tome a quantidade de ferro diária suplementar prescrita em duas ou três doses divididas. Algumas formulações de liberação prolongada podem ser administradas uma única vez por dia. Entre as preparações orais, estão *sulfato ferroso*, *fumarato ferroso*, *gliconato ferroso*, *complexo ferro-polissacarídeo* e *ferro carbonila.* Dessas preparações, o *sulfato ferroso* é, em geral, a mais usada, graças ao seu alto conteúdo de ferro elementar e relativo baixo custo. A porcentagem de ferro elementar varia em cada preparação de ferro oral (Fig. 33.2).

| FORMULAÇÃO COM FERRO | FERRO ELEMENTAR (%) | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|
| ***Gliconato ferroso*** | **12** | • **Menos ferro elementar, mas tolerabilidade similar a do *sulfato ferroso*** |
| ***Citrato amônio férrico*** | **18** | • **Menos biodisponível do que os sais ferrosos**<br>• **Precisa ser reduzido a forma ferrosa no intestino** |
| ***Sulfato ferroso*** | **20** | • **Suplemento de ferro por via oral mais comum**<br>• **Baixo custo com boa eficácia e tolerância** |
| ***Sulfato ferroso anidro*** | **30** | • **Formulação de liberação prolongada de *sulfato ferroso* (uma dosagem diária)**<br>• **Custo mais elevado do que o *sulfato ferroso*** |
| ***Fumarato ferroso*** | **33** | • **Eficácia e tolerabilidade similar ao *sulfato ferroso***<br>• **Praticamente insípido comparado com outros sais de ferro** |
| ***Ferro carbonila*** | **100** | • **Micropartículas de ferro purificadas**<br>• **Dissolve no estômago formando sal de HCl para ser absorvido**<br>• **Menos tóxico que os sais de ferro devido a menor velocidade de absorção (liberação de ferro contínua por 1 a 2 dias)** |
| ***Complexo ferro-polissacarídeo*** | **100** | • **Inodoro e insípido**<br>• **Biodisponibilidade similar a do *sulfato ferroso*** |

**Figura 33.2**
Características das várias formulações de ferro.

booksmedicos.org

Preparações de ferro parenterais, como *ferro dextrano*, *complexo férrico sódico gliconato* e ferro sacarose, também estão disponíveis. Os macrófagos fagocitam o *ferro dextrano* e liberam o ferro da molécula de dextrano. Ao usar ferro sacarose, mecanismos de troca específicos transferem o ferro para a transferrina. Enquanto a administração parenteral trata a deficiência rapidamente, a administração oral pode demorar várias semanas.

3. **Efeitos adversos:** Distúrbios gastrintestinais causados por irritação local (dor abdominal, constipação, diarreia, etc.) e fezes escuras são os efeitos adversos mais comuns de suplementos de ferro orais. As formulações parenterais podem ser usadas naqueles pacientes que não toleram ferro oral. Hipersensibilidade fatal e reações anafilactoides podem ocorrer em pacientes que recebem ferro parenteral (principalmente formulações de *ferro dextrano*). Deve ser feita dose de teste previamente à administração de *ferro dextrano*. Ferro em excesso pode causar toxicidade, mas esta pode ser revertida com o uso de quelantes, como a *desferroxamina*.

## B. Ácido fólico (folato)

O uso primário do *ácido fólico* é o tratamento de estados deficitários que se originam da ingestão inadequada da vitamina. A deficiência de *folato* pode ser causada por 1) aumento da demanda (p. ex., gestação e lactação); 2) baixa absorção causada por patologia no intestino delgado; 3) alcoolismo; 4) tratamento por fármacos que são inibidores da di-hidrofolato redutase (p. ex., *metotrexato, pirimetamina* e *trimetoprima*). No último caso, deve ser usada para tratamento a forma reduzida ou ativa da vitamina (*ácido folínico*, também conhecido como *leucovorin cálcica*, disponível em formulação oral e parenteral). O resultado primário da deficiência de *ácido fólico* é a anemia megaloblástica (eritrócitos de grande tamanho), que é causada pela diminuição da síntese de purinas e pirimidinas. Isso leva à incapacidade do tecido eritropoiético de produzir DNA e, por consequência, de se proliferar (Fig. 33.3). (Nota: para evitar complicações neurológicas da deficiência de *vitamina* $B_{12}$, é importante avaliar a base da anemia megaloblástica antes de instituir o tratamento. Tanto a deficiência de *vitamina* $B_{12}$ como a de *folato* podem causar sintomas similares.)

O *ácido fólico* é bem absorvido no jejuno, a menos que haja alguma patologia. Se quantidades excessivas da vitamina são ingeridas, elas são excretadas na urina e nas fezes. O *ácido fólico* administrado por via oral não é tóxico. Não foram relatados efeitos adversos substanciais. Reações de hipersensibilidade raras foram relatadas após injeção parenteral.

## C. Cianocobalamina e hidroxocobalamina (vitamina $B_{12}$)

Deficiências de *cianocobalamina* podem resultar de baixa oferta na dieta ou, o que é mais comum, de má absorção da vitamina devido à insuficiência das células parietais gástricas em produzir fator intrínseco (como na anemia perniciosa) ou à perda da atividade do receptor necessário para a captação intestinal da vitamina. O fator intrínseco é uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago, que é necessária para absorção da *vitamina* $B_{12}$. Pacientes com cirurgia bariátrica (tratamento cirúrgico contra obesidade) necessitam de suplementação de *vitamina* $B_{12}$ como *cianocobalamina* em dose elevada por via oral, sublingual ou, uma vez por mês, por via parenteral. *Hidroxocobalamina* via intramuscular (IM) é preferida atualmente, pois tem resposta rápida, é altamente ligada às proteínas e mantém níveis plasmáticos mais longos. Síndromes de

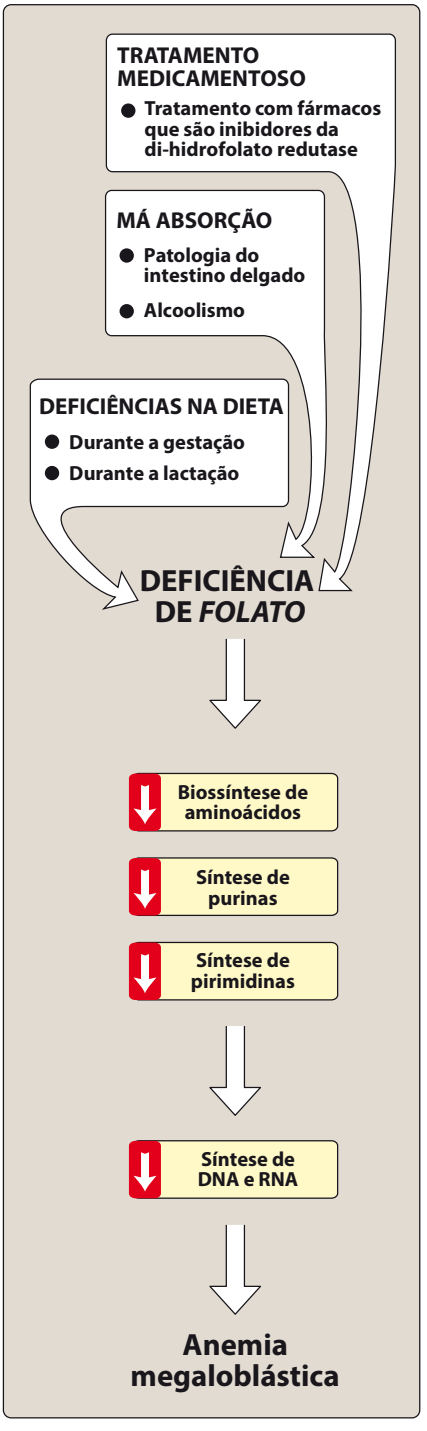



**Figura 33.3**
Causas e consequências da falta de *ácido fólico*.

booksmedicos.org

má absorção inespecífica ou ressecção gástrica também podem causar deficiências de *cianocobalamina*. Além dos sinais e sintomas gerais de anemia, a deficiência de *vitamina* $B_{12}$ pode causar formigamento (com sensação de agulhadas) nas mãos e nos pés, dificuldade de caminhar, demência e, nos casos extremos, alucinações, paranoia ou esquizofrenia.

A vitamina pode ser administrada por via oral (nas deficiências nutricionais), IM ou subcutânea (SC) profunda (contra a anemia perniciosa). (Nota: a administração somente de *ácido fólico* reverte as anormalidades hematológicas e, assim, mascara as deficiências de *cianocobalamina*, a qual pode, então, evoluir para grave disfunção e doença neurológica. A causa da anemia megaloblástica precisa ser determinada para ser específica em termos de tratamento. Dessa forma, a anemia megaloblástica não deve ser tratada apenas com *ácido fólico*, mas com a associação de *folato* e *vitamina* $B_{12}$.) O tratamento deve continuar por toda a vida do paciente se ele sofre de anemia perniciosa. Essa vitamina não é tóxica, mesmo em grandes dosagens.

### D. Eritropoietina e α-darbepoetina

As células peritubulares nos rins atuam como sensores que respondem à hipóxia e medeiam a síntese e a liberação de *eritropoietina* (EPO), uma glicoproteína. A EPO estimula células-tronco para se diferenciarem em pró-eritroblastos, promove a liberação de reticulócitos da medula e inicia a formação de hemoglobina. A EPO, assim, regula a proliferação e a diferenciação dos eritrócitos na medula óssea. A *eritropoietina* humana (*α-epoetina*), produzida pela técnica de DNA recombinante, é eficaz no tratamento de anemia causada pelo estágio terminal da doença renal, anemia associada com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), anemias em distúrbios da medula óssea, anemias da prematuridade e anemia em alguns pacientes com câncer. A *α-darbepoetina* é uma versão de longa ação da *eritropoietina*, da qual se difere pela adição de duas cadeias de carboidratos que aumentam sua atividade biológica. Por isso, a *α-darbepoetina* tem menor depuração e meia-vida cerca de três vezes maior com relação à *α-epoetina*. Devido ao início de ação demorado, a *α-darbepoetina* não tem valor no tratamento agudo da anemia. A suplementação com ferro pode ser necessária para assegurar uma resposta adequada. A proteína em geral é administrada por via intravenosa (IV) nos pacientes de diálise renal, mas a via SC é preferida para outras indicações. Esses fármacos em geral são bem tolerados, mas os efeitos adversos podem incluir aumento da pressão arterial e artralgia em alguns casos. (Nota: o aumento da pressão arterial pode ser devido ao aumento da resistência vascular periférica e/ou da viscosidade sanguínea.) Quando a *α-epoetina* é usada para alcançar concentrações de hemoglobina acima de 11 g/dL, são observados eventos cardiovasculares graves (como trombose e hipertensão grave), aumento do risco de morte, redução do tempo de progressão de tumor e diminuição da sobrevida. A recomendação para todos os pacientes que recebem *α-epoetina* ou *α-darbepoetina* é usar a menor dosagem eficaz que não exceda o nível de hemoglobina de 12 g/dL e não subir mais que 1 g/dL no período de 2 semanas. Além disso, se o nível de hemoglobina exceder 10 g/dL, as doses de *α-epoetina* ou *α-darbepoetina* devem ser reduzidas, ou o tratamento deve ser interrompido.

## III. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR NEUTROPENIA

Fatores de crescimento mieloide ou fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSFs), como *filgrastim, tbo-filgrastim* e *pegfilgrastim*, além de

booksmedicos.org

fatores estimulantes de colônia de macrófagos-granulócitos (GM-CSFs), como *sargramostim,* estimulam a produção de granulócitos na medula, aumentam a contagem de neutrófilos e diminuem a duração da neutropenia grave. Esses fármacos são usados profilaticamente para reduzir o risco de neutropenia após quimioterapia e no transplante de medula óssea. *Filgrastim* e *sargramostim* podem ser administrados por via SC ou IV; o *tbo-filgrastim* e o *pegfilgrastim*, somente por via SC. A principal diferença entre os fármacos disponíveis reside na frequência de dosificação. *Filgrastim*, *tbo-filgrastim* e *sargramostim* são dosificados uma vez ao dia, iniciando de 24 a 72 horas depois da quimioterapia, até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) alcance entre 5.000 e 10.000/μL. *Pegfilgrastim* é uma forma peguilada de G-CSF, resultando em meia-vida muito mais longa comparada com os outros agentes. Como tal, é administrada em dose simples 24 horas após a quimioterapia, em vez de uma vez ao dia. Não é necessário monitorar a CAN com *pegfilgrastim*. Não há evidências que demonstrem a superioridade de um fármaco sobre os demais em termos de eficácia, segurança ou tolerância. Dor óssea é um efeito adverso comum no tratamento com esses fármacos.

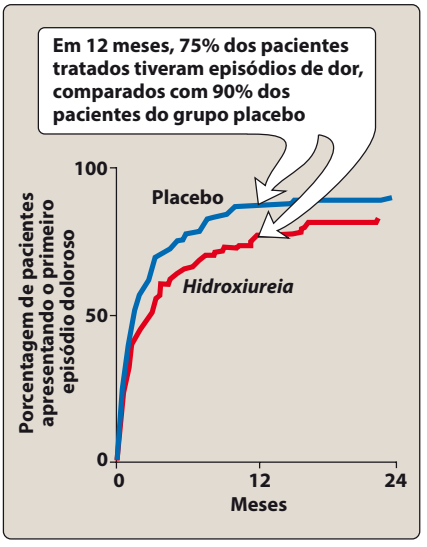



**Figura 33.4**

Efeito do tratamento com *hidroxiureia* na porcentagem de pacientes de anemia falciforme que apresentam o primeiro episódio doloroso.

## IV. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR ANEMIA FALCIFORME

### A. Hidroxiureia

Triagens clínicas mostraram que a *hidroxiureia* pode aliviar o curso doloroso da anemia falciforme (Fig. 33.4). A *hidroxiureia* também é usada extrabula para tratar a leucemia mieloide crônica e a policitemia vera. Na anemia falciforme, o fármaco aparentemente aumenta os níveis de hemoglobina fetal, diluindo, assim, a hemoglobina S (HbS) anormal. Esse processo demora vários meses. A polimerização da HbS é retardada nos pacientes tratados, combatendo as crises dolorosas causadas pela obstrução dos capilares e a anoxia tissular causada pela anemia falciforme. Entre os efeitos adversos da *hidroxiureia*, estão a supressão da medula óssea e a vasculite cutânea. É importante que a *hidroxiureia* seja administrada sob supervisão de um clínico experiente no tratamento da anemia falciforme.

### B. Pentoxifilina

A *pentoxifilina* é um derivado da metilxantina denominado modificador reológico. Ela aumenta a deformabilidade dos eritrócitos (aumenta sua flexibilidade) e diminui a viscosidade do sangue. Isso diminui a resistência vascular sistêmica total, melhora o fluxo de sangue e aumenta a oxigenação tissular em pacientes com doença vascular periférica. A *pentoxifilina* é indicada no tratamento da claudicação intermitente, pois pode, ainda que modestamente, controlar a função e os sintomas. Entre os usos extrabula, está a melhoria nos sintomas psicopatológicos em pacientes com insuficiência cerebrovascular. Ela foi estudada nas angiopatias diabéticas, nos ataques isquêmicos transitórios, nas úlceras nas pernas, na anemia falciforme, em acidentes vasculares encefálicos (AVEs) e no fenômeno de Raynaud. Está disponível em comprimidos de liberação prolongada e é tomada três vezes por dia com alimentos. Os efeitos adversos são principalmente de natureza gastrintestinal e reduzidos pela administração com alimento.

A Figura 33.5 apresenta um resumo dos fármacos usados no manejo da anemia.

booksmedicos.org

| MEDICAÇÃO | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO |
|---|---|---|---|
| **TRATAMENTO DA ANEMIA** | | | |
| ***Cianocobalamina/$B_{12}$*** | Dor no local da injeção<br>Artralgia<br>Tonturas<br>Cefaleia<br>Nasofaringite<br>Anafilaxia | Inibidores da bomba de prótons – podem diminuir absorção oral da vitamina $B_{12}$ | Vitamina $B_{12}$<br>Folato<br>Ferro |
| ***Eritropoietina/ α-epoetina*** | Edema<br>Prurido<br>Náusea/êmese<br>Hipertensão<br>AVE<br>Trombose | ***α-Darbepoetina*** – duplicação do tratamento pode levar a aumentar os efeitos adversos | Hemoglobina e hematócrito<br>Ferritina sérica<br>Pressão arterial |
| ***α-Darbepoetina*** | Edema<br>Dispneia<br>Hipertensão<br>AVE<br>Trombose | ***α-Epoetina*** – duplicação do tratamento pode levar a aumentar os efeitos adversos | Hemoglobina e hematócrito<br>Ferritina sérica<br>Pressão arterial |
| **Ácido fólico** | Gosto ruim na boca<br>Náusea<br>Confusão<br>Irritabilidade | ***Colestiramina*** – pode interferir com absorção | Hemograma completo<br>Folato sérico |
| ***Ferro*** | Prurido<br>Náusea, êmese, diarreia<br>Cefaleia<br>Anafilaxia | ***Deferroxamina*** – quela o ferro<br>***Dimercaprol*** – quela o ferro | Hemograma, hematócrito<br>Ferro sérico<br>CLFT<br>Transferrina<br>Contagem de reticulócitos |
| **TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME** | | | |
| ***Hidroxiureia*** | Mielossupressão<br>Úlceras de pele<br>Leucemia secundária | Medicação HIV – ***hidroxiureia*** pode diminuir a contagem CD4<br>Salicilatos – aumentam o risco de sangramento<br>***Probenecida*** – ↑ ácido úrico | Hemograma completo |
| ***Pentoxifilina*** | Náusea, êmese<br>Trombocitopenia<br>Icterícia<br>Anafilaxia | ***Cetorolaco*** (contraindicado) – aumenta o risco de sangramento<br>***Ginkgo biloba*** – aumenta o efeito antiplaquetário | Hemograma completo |

**Figura 33.5**

Fármacos para o tratamento da anemia.
AVE, acidente vascular encefálico; CLFT, capacidade ligadora de ferro total.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

33.1 A deficiência dos seguintes na dieta itens causa anemia nutricional, EXCETO:

A. Vitamina $B_{12}$
B. Ácido fólico.
C. Vitamina D.
D. Ferro.

Resposta correta = C. Existe a deficiência de vitamina D, mas esta não é causa de anemia. Deficiências de vitamina $B_{12}$, ácido fólico e deficiência de ferro contribuem para anemia.

booksmedicos.org

33.2 Qual dos seguintes suplementos de ferro contém a maior porcentagem de ferro elementar?

A. Sulfato ferroso.
B. Ferro carbonila.
C. Gliconato ferroso.
D. Citrato de amônio férrico.

Resposta correta = B. O sulfato ferroso contém 20% de ferro elementar (ou 30% na formulação anidra); o gliconato ferroso contém 12% de ferro elementar; e o citrato de amônio férrico contém 18% de ferro elementar. Todos estão bem abaixo da porcentagem de ferro elementar presente em ferro carbonila, que contém 100% de ferro elementar.

33.3 Uma mulher de 56 anos descobriu que tem anemia megaloblástica. Sua história pregressa é significativa para alcoolismo. Qual dos seguintes é o melhor tratamento para essa paciente?

A. Vitamina $B_{12}$ por via oral.
B. Vitamina $B_{12}$ parenteral.
C. Folato via oral.
D. Vitamina $B_{12}$ oral com folato oral.

Resposta correta = D. A paciente tem anamnese de alcoolismo, o que sugere anemia por deficiência de ácido fólico. No entanto, a administração somente de ácido fólico reverte as anormalidades hematológicas e mascara possível deficiência de vitamina $B_{12}$, que pode, então, evoluir para grave disfunção e doença neurológica. A causa da anemia megaloblástica precisa ser determinada, para que se possa usar o tratamento específico. Dessa forma, a anemia megaloblástica não deve ser tratada apenas com ácido fólico, mas com a associação de folato e vitamina $B_{12}$.

33.4 Uma mulher de 60 anos queixa-se ao clínico geral de tontura e fadiga. Após exames laboratoriais, a paciente é diagnosticada com anemia por deficiência de ferro, e é necessária suplementação oral desse elemento. Qual das seguintes opções é o regime mais apropriado para essa paciente?

A. *Fumarato ferroso*, 325 mg, 1 vez ao dia.
B. *Gliconato ferroso*, 256 mg, 1 vez ao dia.
C. *Complexo ferro-polissacarídeo*, 150 mg, 2 ou 3 vezes ao dia.
D. *Sulfato ferroso*, 325 mg, 2 ou 3 vezes ao dia.

Resposta correta = D. A dose recomendada para suplementação de ferro na anemia por deficiência deste elemento é, em geral, cerca de 150 mg de ferro elementar dividido em duas ou três doses. Formulações de liberação prolongada (como o complexo ferro-polissacarídeo) podem ser dosificadas uma vez ao dia. As composições são as seguintes: 325 mg de sulfato ferroso contêm cerca de 65 mg de ferro elementar; 325 mg de fumarato de ferro contêm cerca de 107 mg de ferro elementar; 256 mg de gliconato de ferro contêm cerca de 30 mg ferro elementar; e 150 mg de complexo ferro-polissacarídeo contêm 150 mg de ferro elementar.

33.5 Uma mulher de 63 anos com anemia secundária a doença renal crônica e nível de hemoglobina de 8,6 g/dL é tratada com α-*epoetina*. Oito dias depois da dose inicial desse fármaco, a concentração de hemoglobina da paciente alcança 11,3 mg/dL. Por que é apropriado terminar o tratamento com α-*epoetina*?

A. Níveis de hemoglobina acima de 12 g/dL e aumento de hemoglobina maior do que 1 g/dL no prazo de 2 semanas estão associados com eventos cardiovasculares e com a diminuição da sobrevivência.
B. A paciente não respondeu à α-*epoetina* e, por isso, precisa ser tratada com um fármaco diferente para a cura da sua anemia.
C. A α-*epoetina* é menos eficaz do que a α-*darbepoetina*, e o tratamento deve ser mudado para α-*darbepoetina* para alcançar o benefício máximo.
D. A α-*epoetina* não é indicada para o tratamento da anemia secundária à doença renal crônica.

Resposta correta = A. A resposta B é incorreta porque o paciente respondeu à α-*epoetina*, já que a sua hemoglobina aumentou com sua administração. A resposta C é incorreta porque não existe evidência clara para afirmar que algum fármaco seja mais eficaz do que outro no tratamento da anemia. A resposta D é incorreta porque a α-*epoetina* é indicada no tratamento da anemia secundária a doença renal crônica.

33.6 Qual dos seguintes fármacos é útil para diminuir a frequência de crises dolorosas num paciente com anemia falciforme?

A. α-*epoetina.*
B. *Filgrastim.*
C. *Hidroxiureia.*
D. *Sargramostim.*

Resposta correta = C. Evidências clínicas apoiam o uso da *hidroxiureia* para diminuir a frequência e a gravidade das crises dolorosas de anemia falciforme durante o curso da doença. A α-*epoetina* ajuda a aumentar a produção de hemoglobina e eritrócitos em anemias secundárias a doença renal crônica, HIV, distúrbios da medula óssea e outras doenças. O *filgrastim* e o *sargramostim* estimulam a produção de granulócitos na medula para aumentar a contagem de neutrófilos e diminuir a duração da neutropenia grave.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Distúrbios dermatológicos

# 34

Thomas A. Panavelil

## I. RESUMO

A pele é o maior sistema orgânico do corpo. Ela possui várias funções essenciais, entre as quais servir como barreira protetora, auxiliar na regulação da temperatura, constituir defesa contra infecções e substâncias tóxicas, servir como fonte de vitamina D e oferecer sensações de tato, temperatura, prazer sexual e dor. Os distúrbios da pele, como acne e dermatite, estão entre as principais razões pelas quais pacientes procuram o médico. Os recursos farmacológicos para corrigir anormalidades cutâneas, incluindo infecções, podem ser administrados tópica ou sistemicamente, dependendo da natureza e da extensão do distúrbio. Este capítulo apresenta fármacos que são usados no tratamento dos distúrbios da pele, como acne, infecções bacterianas e ectoparasitárias, psoríase e outros. Os fármacos contra acne vulgar e antibacterianos tópicos estão resumidos na Figura 34.1. (Nota: fármacos contra infecções por fungos na pele são apresentados no Capítulo 42, Fármacos antifúnficos.)

| CONTRA ACNE VULGAR |
| --- |
| *Ácido azelaico* |
| *Adapaleno* |
| *Isotretinoína* |
| *Peróxido de benzoíla* |
| *Tazaroteno* |
| *Tretinoina* |
| **ANTIBACTERIANOS TÓPICOS** |
| *Bacitracina* |
| *Clindamicina* |
| *Dapsona* |
| *Eritromicina* |
| *Gentamicina* |
| *Mupirocina* |
| *Neomicina (+ bacitracina e polimixina B)* |
| *Retapamulina* |

**Figura 33.1**
Resumo de fármacos contra acne e antibacterianos tópicos.

## II. PREPARAÇÕES TÓPICAS

A pele é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme (Fig. 34.2). A epiderme é composta por várias camadas e serve como defesa contra patógenos. A camada mais externa da epiderme, o estrato córneo, consiste em uma camada ceratinosa lipofílica. A derme é localizada entre a epiderme e o tecido subcutâneo e composta de tecido conectivo. Ela também contém estruturas especializadas, como as glândulas sudoríparas, os folículos pilosos e os vasos sanguíneos.

O uso de fármacos tópicos para o tratamento de distúrbios dermatológicos não só é conveniente como também minimiza os efeitos adversos sistêmicos. Os fármacos tópicos podem ser formulados como *sprays*, pós, loções, cremes, pastas, pomadas, pensos empacotados e espumas aeradas. A biodisponibilidade desses fármacos e a habilidade de reter o efeito terapêutico na pele envolve fatores como veículo (água ou oleoso) e o método físico usado para administrá-lo, como o uso de uma formulação aderente. A eficácia

booksmedicos.org

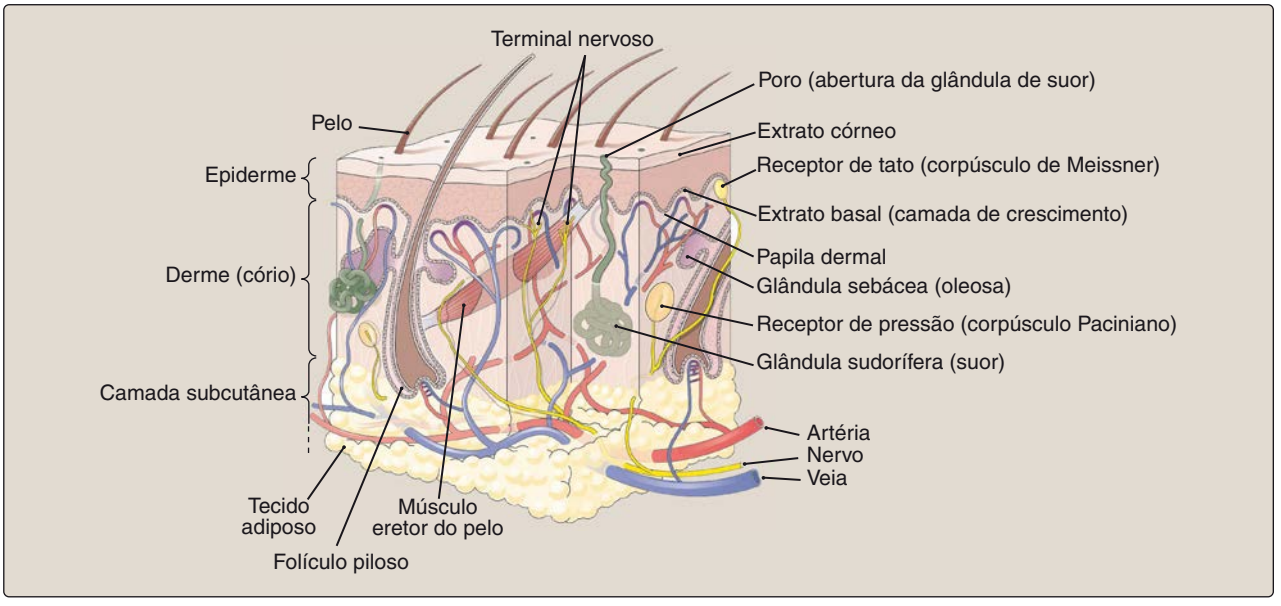



**Figura 34.2**

Secção transversal da pele.

terapêutica dos fármacos tópicos depende da espessura do extrato córneo, da concentração e da permeabilidade do fármaco, da frequência de dosagem e de outros fatores, como a idade e a saúde da pele. Os fármacos lipofílicos são mais facilmente absorvidos do que os hidrofílicos.

## III. FÁRMACOS USADOS CONTRA A ACNE

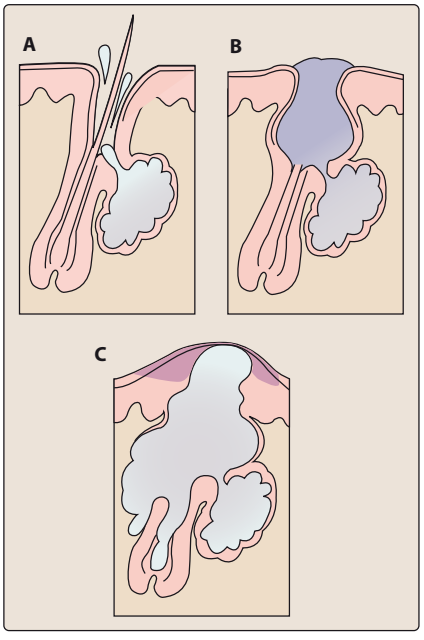



**Figura 34.3**

Acne vulgar. **A.** Glândula sebácea normal e folículo piloso. **B.** Formação de comedão. **C.** Formação de pústula.

*Acne vulgaris* (acne comum) é um distúrbio comum da pele caracterizado por espinhas, comedões, pústulas e às vezes nódulos e cicatrizes (Fig. 34.3). Comedões são folículos pilosos (poros) na pele, obstruídos, que podem ser abertos (cravos escuros/pretos) ou fechados (cravos brancos). A acne ocorre devido a alterações na unidade pilossebácea, estrutura da pele que contém um folículo piloso e uma glândula sebácea (oleosa). Os androgênios estimulam as glândulas sebáceas a produzir sebo, que causa a ceratinização e a obstrução do folículo. *Propionibacterium acnes*, que é parte da flora normal da pele, pode entrar no poro obstruído e se multiplicar, causando vermelhidão e inflamação e levando à acne papilar, pustulosa e cística. O tratamento contra a acne visa reduzir a produção de sebo ou controlar a *P. acnes.* (Nota: o uso de anticoncepcionais orais pode ajudar a diminuir os níveis circulantes de androgênios livres e reduzir os sintomas da acne [ver Cap. 26].)

### A. Retinoides

Derivados da vitamina A, os retinoides são altamente eficazes no tratamento da acne, bem como de outras afecções cutâneas, como a psoríase e o fotoenvelhecimento. *Tretinoína* e *isotretinoína* são a primeira geração de retinoides usados para o tratamento da acne. A terceira geração de retinoides inclui *adapaleno* e *tazaroteno.* Os retinoides de terceira geração são menos irritantes e mais eficazes que os de primeira geração e são considerados o tratamento de primeira linha contra acne comedonal e inflamatória. Esses fármacos são aplicados topicamente, com exceção da *isotretinoína*, que é um fármaco oral. Devido ao perfil de

booksmedicos.org

efeitos adversos, o uso da *isotretinoína* deve ser evitado contra a acne cística grave.

1. **Mecanismo de ação:** Os retinoides influenciam uma ampla variedade de atividades biológicas, incluindo proliferação e diferenciação celular, função imune, inflamação e produção de sebo. De modo diferente dos retinoides de primeira geração, os de terceira não influenciam a produção de sebo. Eles são comedolíticos e anti-inflamatórios. As ações moleculares dos retinoides é mediada por receptores nucleares de ácido retinoico. Uma vez ligados aos receptores, os retinoides funcionam como fatores de transcrição e aumentam a iniciação da transcrição (Fig. 34.4).

2. **Efeitos adversos:** Irritação, desidratação e descamação da pele são complicações com o uso dos retinoides. A fotossensibilidade também é um efeito adverso, e o paciente deve ser aconselhado a usar protetor solar. Outros efeitos adversos incluem membranas mucosas e olhos secos. Suicídio ou tentativa de suicídio foram associados com uso oral de *isotretinoína*. Existe um risco muito elevado de defeitos congênitos se ocorrer gestação durante o uso de *isotretinoína*. Este e outros retinoides são contraindicados na gestação.

## B. Peróxido de benzoíla

O *peróxido de benzoíla* é considerado o fármaco de primeira escolha contra acne leve e moderada sem inflamação. O mecanismo de ação inclui o efeito antisséptico contra *P. acnes*, bem como o efeito abridor dos poros. O *peróxido de benzoíla* é um fármaco tópico disponível em inúmeros produtos de venda livre para tratamento da acne, bem como em alguns produtos sujeitos a prescrição. Pele seca, descamação e irritação são os efeitos adversos locais.

## C. Ácido salicílico

O *ácido salicílico* tópico, um ácido β-hidroxi, penetra na unidade pilossebácea e atua como exfoliante para limpar os comedões. Seu efeito comedolítico não é tão pronunciado como o dos retinoides. Tem atividade anti-inflamatória suave e é ceratolítico em concentrações mais altas. O *ácido salicílico* é usado como tratamento contra a acne leve e está disponível em vários limpadores faciais de venda livre e em medicamentos. Descamação leve da pele, secura e irritação local são os efeitos adversos.

## D. Ácido azelaico

O *ácido azelaico*, um ácido dicarboxílico, tem atividade antibacteriana contra *P. acnes*, bem como ações anti-inflamatórias. Esse fármaco normaliza a ceratinização e é anticomedogênico. Está disponível como preparação tópica para o tratamento da acne inflamatória leve e moderada. Geralmente é bem tolerado, com leve irritação da pele como efeito adverso mais comum.

## E. Antimicrobianos

Como mencionado anteriormente, *P. acnes* é um bastonete gram-positivo associado com as lesões inflamatórias da acne. Contra acnes moderadas e graves, com lesões inflamatórias, o uso de antimicrobianos tópicos ou orais é útil para a inibição de *P. acnes*. Estão disponíveis

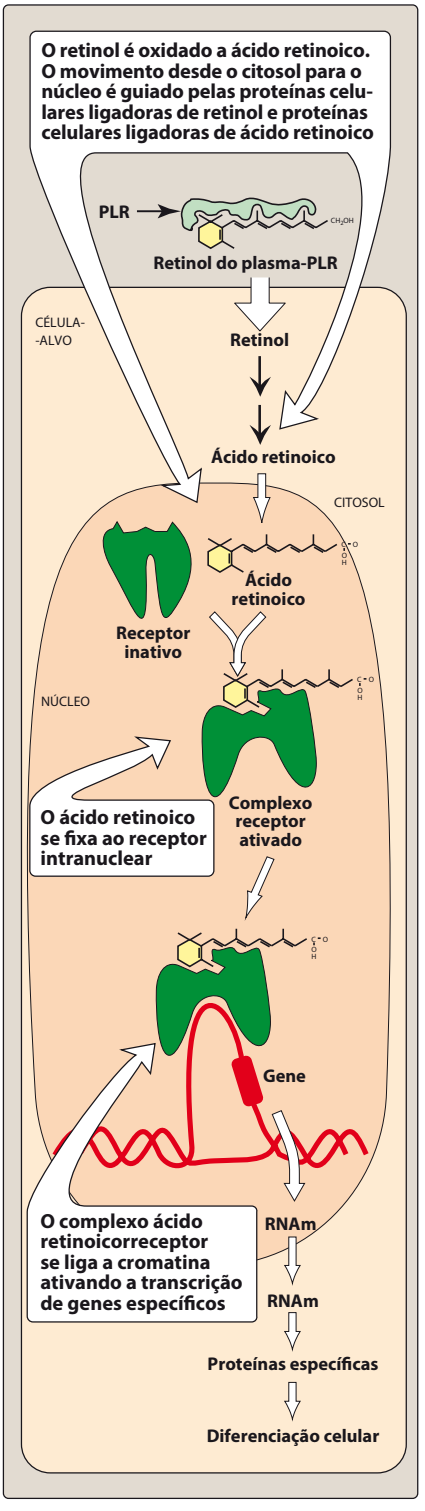



**Figura 34.4**

Ações dos retinoides. (Nota: o complexo ácido retinoico é um dímero, mas está apresentado como monômero para simplificar.)
RBP, proteína ligadora de retinol.

booksmedicos.org



**Figura 34.5**
Impetigo no rosto.

formulações tópicas de *eritromicina* e *clindamicina* (preferível). Esses fármacos podem ser combinados com *peróxido de benzoíla* ou retinoides para maior eficácia. *Dapsona*, uma sulfona sintética (ver Cap. 41), está disponível como gel tópico contra a acne. Seu mecanismo de ação no tratamento da acne é desconhecido. (Nota: o *metronidazol*, como fármaco tópico, é útil na acne de adultos, também denominada rosácea.) Antimicrobianos por via oral comumente usados no tratamento da acne moderada e grave inclui *minociclina*, *doxiciclina* e *eritromicina.* A *eritromicina* é raramente usada, devido aos efeitos adversos no trato gastrintestinal. Todos esses fármacos são detalhadamente descritos nos capítulos de tratamento anti-infeccioso.

## IV. ANTIBACTERIANOS TÓPICOS

Microrganismos como estafilococos e estreptococos podem causar foliculite, abscessos, fasceíte, celulite, impetigo e várias infecções produtoras de pus. Diversas bactérias gram-positivas e gram-negativas causam infecções que não se limitam à pele e podem causar doenças graves, pois podem se espalhar e se tornar infecções sistêmicas.

### A. Infecções por bactérias gram-positivas

*Bacitracina* é um antimicrobiano peptídico ativo contra vários microrganismos gram-positivos. É usado principalmente em formulações tópicas. Se for usado sistemicamente, torna-se tóxico. A *bacitracina* é mais usada na prevenção de infecções cutâneas após queimaduras ou pequenos arranhões. Frequentemente é encontrada em associação com *neomicina* e/ou *polimixina* (ver adiante). *Mupirocina* é um inibidor da síntese de proteína útil no tratamento do impetigo, uma infecção contagiosa de pele causada por estreptococos ou estafilococos (Fig. 34.5), e de outras infecções de pele gram-positivas graves, entre as quais infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina*. *Retapamulina* é um novo inibidor da síntese de proteínas que trata o impetigo. Os efeitos adversos são mínimos com esse fármaco. Em geral, consiste em reação cutânea local leve.

### B. Infecções por bactérias gram-negativas

A *polimixina B* é um peptídeo hidrofóbico cíclico que desorganiza a membrana celular bacteriana dos microrganismos gram-negativos. Como já mencionado, é comumente associado com *neomicina* e *bacitracina* (antimicrobiano triplo) em produtos tópicos usados para a prevenção de infecções cutâneas após pequenos traumatismos. A *neomicina* em associação com outros fármacos e também a *gentamicina* podem ser usadas no tratamento de infecções cutâneas causadas por microrganismos gram-negativos como *Pseudomonas*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* sp. O uso tópico desses fármacos raramente causa efeitos adversos sistêmicos. Reações adversas raras, como dermatite alérgica e outras sensibilidades, ocorrem com *neomicina*.

## V. FÁRMACOS USADOS CONTRA INFECÇÕES ECTOPARASITÁRIAS



**Figura 34.6**
Ácaro da sarna.

Ectoparasitas são parasitas que vivem na pele de animais, da qual deriva a sua nutrição. Pediculose (infestação com piolhos) e sarna (causada por *Sarcoptes scabiei*, ácaro humano) (Fig. 34.6) são infecções ectoparasitárias

booksmedicos.org

comuns. As infestações por piolhos podem ser causadas por *Pediculus capitis* (piolho da cabeça), *Pediculus corporis* (piolho do corpo) ou *Pthirus pubis* (piolho púbico ou caranguejo). Os tratamentos para infecções ectoparasitárias são apresentadas na Figura 34.7. *Lindano* é um derivado ciclohexano disponível como creme ou xampu. Ele é tóxico quando absorvido pelo parasita e é um pediculicida (mata piolhos) e sarnicida eficaz. *Permetrina* é um piretroide sintético que é neurotóxico para os piolhos (na concentração de 1% a venda é livre) e eficaz na concentração de 5% (sob prescrição) contra a sarna. A *permetrina* é preferida ao *lindano* para o combate ao piolho e à sarna, pois o *lindano* pode causar neurotoxicidade. (Nota: a *ivermectina* oral [ver Cap. 44] é um tratamento alternativo contra piolhos e sarna). *Piretrinas sinergizadas* (*piretrinas* com *butóxido de piperonila*) são um medicamento livre de prescrição aprovado para combater piolhos da cabeça e púbicos. As *piretrinas* são pesticidas, e o *butóxido de piperonila* previne a biotransformação da piretrina pelo piolho, potencializando seu efeito. Devido à baixa toxicidade, esse fármaco é considerado o tratamento de escolha da pediculose. *Crotamitona* é um sarnicida e tem função antipruriginosa. Seu mecanismo de ação é desconhecido.

| ECTOPARASITICIDAS |
|---|
| *Crotamitona* |
| *Lindano* |
| *Permetrina* |
| *Piretrinas* |
| **FÁRMACOS CONTRA DISTÚRBIOS DA PIGMENTAÇÃO** |
| *Hidroquinona* |
| *Metoxisaleno* |
| **FÁRMACOS CONTRA PSORÍASE** |
| *Acitretina* |
| *Calcipotrieno* |
| *Calcitriol* |
| *Tazaroteno* |
| **QUERATOLÍTICOS** |
| *Ácido salicílico* |
| *Alcatrão* |
| **FÁRMACOS TRICOGÊNICOS** |
| *Finasterida* |
| *Minoxidil* |

**Figura 34.7**
Resumo de fármacos contra alguns distúrbios dermatológicos.

## VI. FÁRMACOS USADOS CONTRA OS DISTÚRBIOS DE PIGMENTAÇÃO

Os fármacos que atuam nos distúrbios de pigmentação incluem a *hidroquinona* e *metoxisaleno*, que são usados para o tratamento de pele hiperpigmentada e vitiligo, respectivamente (Fig. 34.7).

### A. Hidroquinona

A *hidroquinona* é um branqueador tópico de pele que reduz a hiperpigmentação associada com sardas e melasmas. É usada, com frequência, em associação com retinoides tópicos para tratar sinais de fotoenvelhecimento. O mecanismo de ação da *hidroquinona* é a inibição da tirosinase, enzima necessária para a síntese de melanina. A *hidroquinona* clareia a pele temporariamente e é usada, comumente, em preparação a 4%. Ela não deve ser usada em concentrações maiores ou em quantidades excessivas, por período prolongado, pois é associada com possível carcinogenicidade. O efeito adverso mais comum é irritação local da pele. *Monobenzona*, o éter benzílico da *hidroquinona*, é usada algumas vezes para uniformizar a coloração da pele associada com vitiligo, distúrbio de despigmentação da pele (Fig. 34.8). O fármaco pode causar despigmentação permanente e não está mais disponível em muitos mercados.

### B. Metoxisaleno

*Metoxisaleno* é uma substância fotoativa (psoraleno) que estimula os melanócitos e é usado como fármaco repigmentador para pacientes com vitiligo. Ele precisa ser fotoativado pela radiação ultravioleta (UV) para formar um aduto de DNA, inibindo assim a replicação do DNA por um método denominado PUVA (psoraleno mais radiação UVA). O *metoxisaleno* inibe a proliferação celular e promove a diferenciação celular de células epiteliais. *Metoxisaleno* tópico pode ser usado em pequenas manchas de vitiligo, e o tratamento oral é usado na doença mais disseminada. Devido às possibilidades de envelhecimento da pele e carcinogenicidade, deve ser usado com cautela.



**Figura 34.8**
Com frequência, a palma da mão também é afetada por vitiligo.

booksmedicos.org




**Figura 34.9**

Psoríase. Placa eritematosa grande e escamosa.

## VII. FÁRMACOS USADOS CONTRA PSORÍASE

Psoríase é uma doença de pele que se apresenta com placas eritematosas em escamas (Fig. 34.9). Manifesta-se com aumento da proliferação de células epidérmicas. A psoríase parece ter componentes genéticos e imunológicos mediados por células T. A maioria dos pacientes apresenta psoríase leve ou moderada, que pode ser controlada com tratamento tópico, incluindo retinoides, análogos de vitamina D, fármacos ceratolíticos (Fig. 34.7) e corticosteroides. Os casos mais graves exigem tratamento sistêmico com fototerapia (*metoxisaleno* seguido de UVA ou somente UVB), *metotrexato*, *ciclosporina* ou modificadores de resposta biológica, como *etanercepte* e *adalimumabe* (ver Cap. 36, 46 e 47).

### A. Retinoides

*Tazaroteno* é um retinoide tópico usado para o tratamento de psoríase em placa. Os efeitos adversos são similares aos dos outros retinoides. *Acitretina* é um retinoide de segunda geração usado por via oral no tratamento de formas pustulares de psoríase. Ele é um metabólito do *etretinato* (que não está mais disponível) e tem meia-vida de 120 dias. Como o consumo de *etanol* pode aumentar a transesterificação da *acitretina* em *etretinato*, o *etanol* é contraindicado com esse fármaco. Como outros retinoides, a *acitretina* é teratogênica, e mulheres devem evitar a gestação por 3 anos, pelo menos, após o uso desse fármaco (devido à longa duração do potencial teratogênico). Queilite, prurido, descamação da pele e hiperlipidemia são efeitos adversos comuns.

### B. Análogos de vitamina D

*Calcipotrieno* e *calcitriol* são derivados sintéticos de vitamina $D_3$ usados topicamente para tratar placas de psoríase. Eles inibem a proliferação de queratinócitos e aumentam a diferenciação de queratinócitos. Sua eficácia terapêutica não parece diminuir com o uso contínuo. Foram relatados aumentos transitórios dos níveis de cálcio em alguns pacientes. Os efeitos adversos incluem prurido, desidratação, irritação tipo queimadura e eritema.

### C. Fármacos ceratolíticos

Os fármacos ceratolíticos, como o *alcatrão da hulha* e o *ácido salicílico*, são eficazes na psoríase localizada, especialmente no couro cabeludo. Eles melhoram a penetração dos corticosteroides. O *alcatrão da hulha* inibe a proliferação celular excessiva da pele e também pode ter efeito anti-inflamatório. Por ser cosmeticamente desagradável, o *alcatrão* tem baixa taxa de aceitação entre os pacientes, e, em consequência, seu uso é largamente suplantado pelos novos fármacos tópicos.

## VIII. CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Os corticosteroides (glicocorticoides) têm propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. Os corticosteroides tópicos são usados para o tratamento de psoríase, eczema, dermatite de contato e outras condições da pele manifestadas por prurido e inflamação. Eles são administrados localmente, por via tópica e intralesional. Os corticosteroides atuam via receptores intracelulares e iniciam várias transcrições e translações, levando aos seus múltiplos efeitos. As ações incluem efeitos inibitórios na cascata do

booksmedicos.org

| LEVE | INTERMEDIÁRIO | FORTE | MUITO FORTE |
|---|---|---|---|
| Dipropionato de alclometasona 0,05% (c, p) | Dipropionato de betametasona 0,05% (c) | Ancinonida 0,1% (c, l, p) | Dipropionato de betametasona 0,05% (p, g) |
| Pivalato de clocortolona 0,1% (c) | Desonida 0,05% (c, L, p) | Dipropionato de betametasona aumentada 0,05% (c, l) | Propionato de clobetasol 0,05% (c, g, p) |
| Acetonida fluocinolona 0,01% solução (s) | Desoximetasona 0,05% (c) | Desoximetasona 0,05% (p) | Diacetato de diflorasona 0,05% (p) |
| Acetato ou base de hidrocortisona 0,25% a 2,5% (p,c) | Acetonida fluocinolona 0,025% (c, p) | Diacetato de diflorasona 0,05% (p, c) | Fluocinonida 0,1% (c) |
| Acetonida de triancinolona 0,025% (c, l, p) | Flurandrenolida 0,025 a 0,5% (c, p) | Flucinonida 0,05% (c, g, p, s) | Flurandrenolinda 0,05% (l) |
| | Propionato de fluticasona 0,005 a 0,05% (p, c) | Halcinonida 0,1% (c, o) | Halobetasol 0,05% (c, p) |
| | Butirato de hidrocortisona 0,1% (c, p, s) | Acetonida de triancinolona 0,5% (c, p) | |
| | Valerato de hidrocortisona 0,2% (c, p) | | |
| | Furoato de mometasona 0,1% (c, p, l) | | |
| | Acetonida de triancinolona 0,1 a 0,2% (c, p) | | |

**Figura 34.10**

Potência de vários corticosteroides tópicos.
C, creme; g, gel; l, loção; p, pomada; s, solução.

ácido araquidônico, queda da produção de várias citocinas e efeitos em células inflamatórias (ver Cap. 27). Na psoríase, eles inibem a mitose de células epidérmicas. Numerosos corticosteroides tópicos estão disponíveis, com variadas potências e múltiplos veículos (Fig. 34.10). Pode ocorrer taquifilaxia (diminuição da resposta após uso repetitivo, tolerância) com o uso continuado. Substituição por corticosteroides diferentes ou uso menos frequente podem minimizar a tolerância. Os efeitos adversos incluem atrofia da pele (adelgaçamento da pele), estrias, púrpura, erupções acneiformes, dermatite, infecções locais e hipopigmentação. Em crianças, a aplicação de corticosteroides potentes em grande superfície de pele pode causar toxicidade sistêmica, incluindo depressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e retardo do crescimento.

## IX. FÁRMACOS TRICOGÊNICOS

*Minoxidil* e *finasterida* são fármacos tricogênicos indicados para o tratamento da alopecia androgênica (calvície de padrão masculino). O *minoxidil*, originalmente usado como anti-hipertensivo sistêmico, mostrou como efeito adverso o aumento do crescimento de cabelos. Esse efeito adverso tornou-se a aplicação terapêutica no tratamento da alopecia. Para a queda

booksmedicos.org

de cabelos, o fármaco está disponível em espuma ou solução de venda livre. Como tratamento tópico, ele não causa hipotensão sistêmica. O *minoxidil* é eficaz na interrupção da queda de cabelos em homens e mulheres e pode promover o crescimento em alguns pacientes. Embora o mecanismo de ação não esteja compreendido completamente, parece agir, pelo menos em parte, diminuindo a fase de repouso do ciclo dos pelos. O fármaco precisa ser usado continuamente para manter o efeito no crescimento dos pelos.

*Finasterida* é um inibidor oral da 5-α-redutase que bloqueia a conversão de testosterona ao potente androgênio 5-α-di-hidrotestosterona (DHT). Níveis elevados de DHT podem miniaturizar e atrofiar o folículo piloso. A *finasterida* diminui a concentração de DHT no couro cabeludo e no soro, inibindo, assim, o fator-chave na etiologia da alopecia androgênica. (Nota: *finasterida* é usada em altas doses para o tratamento da hiperplasia prostática benigna [ver Cap. 32]). Os efeitos adversos incluem diminuição da libido, diminuição da ejaculação e disfunção erétil. O fármaco não deve ser usado ou manipulado na gestação, pois pode causar hipospadias no feto masculino. Como o *minoxidil*, o uso da *finasterida* deve ser continuado para manter o benefício terapêutico.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

34.1 Qual das seguintes alternativas é correta em relação ao uso da *isotretinoína* no tratamento da acne?

A. A *isotretinoína* é administrada no tratamento da acne de grau IV.
B. A *isotretinoína* atua primariamente em receptores de membrana.
C. Administrada em dosagens elevadas, a *isotretinoína* pode aumentar indiretamente a concentração da bactéria *P. acnes*.
D. A *isotretinoína* ativa a prostaglandina $E_2$ e a colagenase, que causam inflamação como efeito adverso.
E. A *isotretinoína* é contraindicada na gestação devido ao elevado risco de defeitos congênitos.

Resposta correta = E. Os ácidos retinoicos têm um papel importante na embriogênese dos mamíferos. Quantidades excessivas de retinoides causam teratogenicidade, e o mecanismo molecular exato é desconhecido.

34.2 Um menino de 3 anos contraiu sarna de seu coleguinha na creche. Qual, entre os seguintes fármacos, é o tratamento mais apropriado?

A. Ácido azelaico.
B. *Mupirocina.*
C. *Permetrina.*
D. Pomada antibiótica tríplice.

Resposta correta = C. A *permetrina* é um sarnicida tópico preferido pelo baixo risco de neurotoxicidade. O ácido azelaico é tratamento tópico contra a acne. *Mupirocina* e a pomada antibiótica tríplice são usadas no tratamento de infecções bacterianas e não são apropriadas contra sarna.

34.3 Qual dos seguintes fármacos é ingerido antes de usar radiação UVA no tratamento de casos graves de psoríase?

A. *Metoxisaleno.*
B. *Hidroquinona.*
C. *Finasterida.*
D. *Minoxidil.*
E. *Tazaroteno.*

Resposta correta = A. Em casos graves de psoríase, o *metoxisaleno* é tomado por via oral seguido de fototerapia UVA. Outros fármacos não são opção para o tratamento de casos graves de psoríase. A *hidroquinona* é um fármaco despigmentador usado no tratamento do fotoenvelhecimento. A *finasterida* é um fármaco oral para o tratamento da alopecia, e o *minoxidil* é um fármaco tópico contra a alopecia. O *tazaroteno* é um fármaco tópico indicado para o tratamento da acne ou da psoríase.

booksmedicos.org

34.4 Qual das seguintes afirmativas é correta com relação aos fármacos tricogênicos?

A. O *minoxidil* reduz a microcirculação ao redor do folículo, diminuindo assim o fluxo de sangue na pele.
B. Um efeito adverso frequente do *minoxidil* é a hipotensão ortostática.
C. O finasterida inibe a 5-α-redutase, que controla a produção de DHT a partir de testosterona.
D. Um efeito adverso associado com o *finasterida* é o aumento da libido.
E. Bastam 6 meses de *finasterida* para ter benefício por toda a vida.

Resposta correta = C. Alopecia androgênica está associada com concentrações de DHT, e a *finasterida* inibe a enzima 5-α-redutase necessária para a formação de DHT da testosterona. O uso contínuo de *finasterida* é necessário para manter o efeito terapêutico contra alopecia. A *finasterida* pode diminuir a libido.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Distúrbios nos ossos

# 35

Karen Whalen

## I. RESUMO

Osteoporose, doença de Paget e osteomalacia são distúrbios dos ossos. A osteoporose é caracterizada por perda progressiva de massa óssea e fragilidade esquelética. Pacientes com osteoporose têm maior risco de fraturas, que podem causar morbidade significativa. A osteoporose ocorre em pessoas idosas de ambos os sexos, mas é mais pronunciada na mulher após a menopausa. A doença de Paget é um distúrbio do remodelamento ósseo que resulta na formação de osso desorganizado, aumentado ou deformado. Diferentemente da osteoporose, a doença de Paget se limita, em geral, a um ou poucos ossos. Os pacientes podem sentir dor óssea, ter ossos deformados ou fraturas. A osteomalacia é o amolecimento dos ossos frequentemente atribuído à deficiência de vitamina D. (Nota: em crianças, a osteomalacia é denominada raquitismo). Como a osteoporose é mais comum, o seu tratamento farmacológico é o foco deste capítulo (Fig. 35.1).

| CONTRA OSTEOPOROSE |
| --- |
| *Ácido zoledrônico* |
| *Alendronato* |
| *Calcitonina* |
| *Denosumabe* |
| *Ibandronato* |
| *Raloxifeno* |
| *Risedronato* |
| *Teriparatida* |
| **CONTRA DISTÚRBIOS DO REMODELAMENTO ÓSSEO** |
| *Etidronato* |
| *Pamidronato* |
| *Tiludronato* |

**Figura 35.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas.

## II. REMODELAMENTO ÓSSEO

Durante toda a vida, os ossos são continuamente remodelados, e cerca de 10% do esqueleto adulto é substituído a cada ano. O propósito do remodelamento ósseo é remover e substituir ossos danificados e manter a homeostasia do cálcio. Os osteoclastos são as células que degradam os ossos, em um processo denominado reabsorção óssea. Seguindo a reabsorção óssea, os osteoblastos, ou células produtoras de osso, sintetizam um osso novo. Cristais de fosfato de cálcio, conhecido como hidroxiapatita, são depositados na matriz óssea nova durante o processo de mineralização do osso. A mineralização é essencial para a resistência do osso. Finalmente, o osso entra em fase de repouso até que se inicie o novo ciclo de remodelamento. Ocorre perda óssea quando a reabsorção excede a formação no processo de remodelamento. A Figura 35.2 mostra as alterações na morfologia óssea observadas na osteoporose.

## III. TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Estratégias não farmacológicas para reduzir a perda óssea na mulher após a menopausa incluem ingestão adequada de cálcio e vitamina D na dieta,

booksmedicos.org




**Figura 35.2**

Alterações na morfologia óssea observadas na osteoporose.

| |
|---|
| ***Acetato de medroxiprogesterona*** |
| **Antiácidos de alumínio** |
| **Anticonvulsivantes (p. ex., *fenitoína*)** |
| ***Furosemida*** |
| **Glicocorticoides** |
| ***Heparina*** |
| **Inibidores da aromatase** |
| **Inibidores da bomba de prótons** |
| **Inibidores seletivos da captação de serotonina** |
| **Tiazolidinadionas** |
| **Tireoide (reposição excessiva)** |

**Figura 35.3**

Fármacos que podem contribuir para perda óssea ou aumentar o risco de fraturas.

exercícios físicos com pesos e parar de fumar. Além disso, os pacientes com risco de osteoporose devem evitar os fármacos que aumentam a perda óssea, como os glicocorticoides. (Nota: o uso de glicocorticoides [p. ex., prednisona 5 mg/dia ou equivalente] por 3 meses ou mais é um fator de risco significativo para a osteoporose.) A Figura 35.3 relaciona fármacos associados com perda óssea ou aumento do risco de fraturas. O tratamento farmacológico da osteoporose é obrigatório em mulheres após a menopausa e homens de 50 anos ou mais que tiveram fratura osteoporótica prévia, têm densidade mineral óssea 2,5 desvios padrão ou mais abaixo da de um adulto jovem, ou baixa massa óssea com alta probabilidade de fraturas futuras.

## A. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos, incluindo *alendronato*, *ibandronato*, *risedronato* e *ácido zoledrônico*, são os fármacos preferidos para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusica. Esses bisfosfonatos, junto com *etidronato*, *pamidronato* e *tiludronato*, constituem um grupo farmacológico importante para o tratamento de distúrbios ósseos, como a osteoporose e a doença de Paget, bem como para o tratamento de metástases ósseas e hipercalcemia de malignidade.

1. **Mecanismo de ação:** Bisfosfonatos diminuem a reabsorção osteoclástica do osso, principalmente pelo aumento da apoptose (morte celular programada) osteoclástica e pela inibição da biossíntese do colesterol, importante para a função osteoclástica. A diminuição da reabsorção óssea osteoclástica resulta em pequeno aumento da massa óssea e diminuição do risco de fraturas em pacientes com osteoporose. Os efeitos benéficos do *alendronato* persistem por vários anos de tratamento (Fig. 35.4), mas a interrupção resulta na perda gradual dos efeitos.

2. **Farmacocinética:** Os bisfosfonatos orais, *alendronato*, *risedronato e ibandronato*, são dosificados em base diária, semanal ou mensal, dependendo do fármaco (Fig. 35.5). A absorção por administração oral é escassa: menos de 1% da dose é absorvida. Alimentos e outros medicamentos interferem significativamente na absorção oral dos bisfosfonatos, e normas específicas para administração devem ser seguidas para maximizar a absorção (Fig. 35.5). Os bisfosfonatos são rapidamente depurados do plasma, primariamente devido à avidez na ligação com a hidroxiapatita mineral do osso. Uma vez fixados no osso, a depuração ocorre em um período de horas a anos. A eliminação se dá primariamente pelos rins, e os bisfosfonatos devem ser evitados em caso de insuficiência renal grave. *Ibandronato* e *ácido zoledrônico*, por via intravenosa (IV), são alternativas para pacientes incapazes de tolerar bisfosfonatos por via oral.

3. **Efeitos adversos:** Incluem-se aqui diarreia, dor abdominal e dor musculosquelética. *Alendronato*, *risedronato* e *ibandronato* estão associados a esofagites e úlceras esofágicas. Para minimizar a irritação esofágica, os pacientes devem permanecer em pé após tomar bisfosfonatos por via oral. Osteonecrose da mandíbula foi relatada com os bisfosfonatos, mas, em geral, está associada com dosagens elevadas por via IV usadas contra hipercalcemia de malignidades. Embora incomum, o uso de bisfosfonatos pode ser associado com fraturas atípicas; esse risco pode aumentar com o uso prolongado dos bisfosfonatos. O *etidronato* é o único

booksmedicos.org

bisfosfonato que causa osteomalacia depois de administração contínua por longo período. A Figura 35.6 mostra as potências relativas dos bisfosfonatos.

## B. Moduladores seletivos de receptores de estrogênio

Níveis baixos de estrogênio após a menopausa promovem a proliferação e a ativação dos osteoclastos, e a massa óssea diminui rapidamente. A reposição de estrogênio é um tratamento eficaz na prevenção da perda óssea pós-menopáusica. Contudo, como os estrogênios aumentam o risco de câncer endometrial (em mulheres com útero intacto, quando usados sem uma progestina), câncer de mama, acidente vascular encefálico (AVE), tromboembolismo venoso e eventos coronários, eles não são mais recomendados como tratamento preventivo primário contra a osteoporose. O *raloxifeno* é um modelador seletivo de receptores de estrogênio (MSRE) aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose. Ele tem efeitos semelhantes aos do estrogênio nos ossos e efeitos antagonistas nas mamas e no tecido endometrial. O *raloxifeno* é uma alternativa contra a osteoporose pós-menopáusica em mulheres intolerantes aos bisfosfonatos. Ele aumenta a densidade óssea sem aumentar o risco de câncer endometrial. Além disso, ele diminui o risco de câncer de mama invasivo e também reduz os níveis de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Os efeitos adversos incluem fogachos, cãibras nas pernas e risco de tromboembolismo similar ao do estrogênio.

## C. Calcitonina

A *calcitonina* de salmão é indicada para o tratamento da osteoporose em mulheres que têm pelo menos 5 anos de pós-menopausa. Ela reduz a reabsorção óssea, mas é menos eficaz do que os bisfosfonatos. Uma característica singular da *calcitonina* é o alívio da dor associada com a fratura osteoporótica. Por isso, a *calcitonina* pode ser benéfica para pacientes com fratura de vértebra recente. Está disponível em formulação intranasal e parenteral, mas a parenteral é usada raramente para o tratamento da osteoporose. Efeitos adversos comuns da formulação intranasal incluem rinite e outros sintomas nasais. Foi observada resistência

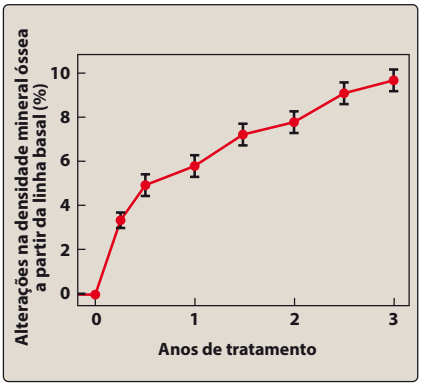



**Figura 35.4**

Efeito do tratamento com *alendronato* na densidade mineral óssea da espinha lombar.

| BISFOSFONATO | FORMULAÇÃO | FREQUÊNCIA DE DOSIFICAÇÃO |
|---|---|---|
| ***Alendronato*** | **Comprimido oral** | **Diário ou semanal** |
| ***Ibandronato*** | **Comprimido oral<br>Intravenoso** | **Diário ou mensal<br>Cada 3 meses** |
| ***Risedronato*** | **Comprimido oral<br>Comprimido oral de liberação lenta** | **Diário ou semanal<br>Mensal ou 2 vezes por mês** |
| ***Ácido zoledrônico*** | **Intravenoso** | **Anual** |

**INSTRUÇÕES DE USO DOS BISFOSFONATOS ORAIS**

- **Tomar somente com 200 a 250 mL de água potável (Nota: tomar o *risedronato* comprimido de liberação lenta com um mínimo de 150 mL de água potável)**
- **Tomar no mínimo 30 minutos (60 minutos para o *ibandronato*) ANTES de ingerir alimentos, bebidas ou medicações (Nota: tome o *risedronato* comprimido de liberação lenta IMEDIATAMENTE APÓS o desjejum)**
- **Permaneça de pé e não se deite ou recline por pelo menos 30 min (60 min para o *ibandronato*) após a ingestão**

**Figura 35.5**

Dosagens e instruções para administração de bisfosfonatos no tratamento da osteoporose.

booksmedicos.org

| Bisfosfonato | Atividade antirreabsortiva |
|---|---|
| *Etidronato* | 1 |
| *Tiludronato* | 10 |
| *Pamidronato* | 100 |
| *Alendronato* | 1.000 |
| *Risedronato* | 5.000 |
| *Ibandronato* | 10.000 |
| *Ácido zoledrônico* | 10.000 |

**Figura 35.6**
Atividade antirreabsortiva de alguns bisfosfonatos.

à *calcitonina* no uso prolongado contra a doença de Paget. Devido ao risco potencial aumentado de malignidades com a *calcitonina,* esse fármaco deve ser reservado aos pacientes intolerantes aos outros fármacos contra osteoporose.

## D. Denosumabe

*Denosumabe* é um anticorpo monoclonal que atua no receptor ativador do fator nuclear ligante kappa-B e inibe a formação de osteoclastos e sua função. O *denosumabe* está aprovado para o tratamento de osteoporose pós-menopáusica em mulheres com alto risco de fraturas. É administrado por injeção subcutânea (SC) a cada 6 meses. O *denosumabe* foi associado com aumento do risco de infecções, reações dermatológicas, hipocalcemia, osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas. Ele deve ser reservado para mulheres com alto risco de fraturas e para aquelas que não toleram ou não respondem a outros tratamentos contra osteoporose.

## E. Teriparatida

A *teriparatida* é uma forma recombinante do hormônio paratireóideo humano que é administrada por via SC, diariamente, para o tratamento da osteoporose. A *teriparatida* é o primeiro tratamento aprovado contra a osteoporose que estimula a formação óssea. Outros fármacos contra a osteoporose inibem a reabsorção óssea. A *teriparatida* promove a formação óssea estimulando a atividade osteoblástica. Em ratos, ela está associada com aumento do risco de osteossarcoma. Sua eficácia e segurança não foram avaliadas em tratamento de mais de 2 anos. A *teriparatida* deve ser reservada para pacientes com alto risco de fraturas e para aqueles que não toleram outros tratamentos contra osteoporose.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

35.1 Qual alternativa é a correta com relação à farmacocinética dos bisfosfonatos?

A. Os bisfosfonatos são bem absorvidos após administração oral.
B. Alimentos e outros medicamentos inibem fortemente a absorção dos bisfosfonatos.
C. Os bisfosfonatos são biotransformados principalmente pelo sistema CYP450.
D. A meia-vida de eliminação dos bisfosfonatos varia entre 4 e 6 horas.

Resposta correta = B. Alimentos e outros medicamentos diminuem a absorção dos bisfosfonatos, que já são pouco absorvidos (menos de 1%) por administração oral. Os bisfosfonatos são depurados do plasma, ligam-se aos ossos e são depurados pelos rins (não são biotransformados pelo sistema CYP450). A meia-vida de eliminação é de anos.

35.2 Uma mulher de 65 anos é diagnosticada com osteoporose pós-menopáusica. Ela não tem histórico de fraturas ou outras condições médicas pertinentes. Qual dos seguintes fármacos é o mais apropriado para lidar com sua osteoporose?

A. *Alendronato.*
B. *Calcitonina.*
C. *Denosumabe.*
D. *Raloxifeno.*
E. *Teriparatida.*

Resposta correta = A. Os bisfosfonatos são o tratamento de primeira escolha contra a osteoporose em mulheres na pós-menopausa sem contraindicações. A *calcitonina* e o *raloxifeno* são alternativas, mas são menos eficazes (especialmente contra fraturas não vertebrais). A *teriparatida* e o *denosumabe* devem ser reservados para pacientes com risco elevado e que falharam com outros tratamentos.

booksmedicos.org

35.3 Uma mulher de 55 anos é diagnosticada com osteoporose pós-menopáusica. Ela tem histórico de abuso de álcool, doença hepática alcoólica, esofagite erosiva e hipotiroidismo. Qual dos seguintes fatores deve ser a primeira razão para o uso oral cauteloso de bisfosfonatos nesta paciente?

A. Idade.
B. Esofagite erosiva.
C. Doença hepática.
D. Doença tiroidiana.

Resposta correta = B. Os bisfosfonatos são conhecidos por causar irritação esofágica e devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de esofagite erosiva. A idade não é um fator para ser considerado no uso dos bisfosfonatos. A doença hepática não é contraindicação ao uso dos bisfosfonatos, pois estes são depurados principalmente por via renal. A doença da tireoide também não é contraindicação aos bisfosfonatos, embora a reposição superagressiva da tireoide possa contribuir para a osteoporose.

35.4 Uma mulher de 70 anos está iniciando o tratamento com *ibandronato* uma vez por mês para o tratamento da osteoporose. Qual das seguintes observações é importante informar a essa paciente?

A. Tomar a medicação com suco de laranja para aumentar a absorção.
B. Tomar a medicação após as refeições para minimizar mal-estar de origem gástrica.
C. Permanecer de pé, pelo menos por 60 minutos, após ingerir o medicamento.
D. Atentar para os efeitos adversos, que podem incluir coágulos do sangue e cãibras nas pernas.

Resposta correta = C. Os pacientes devem permanecer de pé por 60 minutos depois de ingerir o *ibandronato* (30 min para os outros bisfosfonatos). O *ibandronato* deve ser administrado com estômago vazio, ingerido somente com água. Os bisfosfonatos, diferentemente do *raloxifeno*, não estão associados com coágulos do sangue e cãibras nas pernas.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos

# 36

Eric Dietrich, Nicholas Carris, and Thomas A. Panavelil

## I. RESUMO

A inflamação é uma resposta normal de proteção às lesões teciduais causadas por trauma físico, agentes químicos ou microbiológicos nocivos. É a tentativa do organismo de inativar ou destruir os organismos invasores, remover os irritantes e preparar o cenário para o reparo tecidual. Quando a recuperação está completa, normalmente o processo inflamatório cessa. Entretanto, a inflamação também pode advir da ativação imprópria do sistema imune, resultando em doenças imunomediadas, como a artrite reumatoide (AR) Normalmente, o sistema imune distingue o que é próprio do que é estranho. Na AR, os leucócitos veem a sinóvia (tecido que nutre cartilagem e ossos) como estranha e iniciam o ataque inflamatório. A ativação dos leucócitos leva à estimulação dos linfócitos T (a parcela do sistema imune mediada por células), que recrutam e ativam monócitos e macrófagos. Estes secretam citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral $\alpha$ (FNT-$\alpha$) e interleucina-1 (IL-1) para a cavidade sinovial. A liberação das citocinas causa 1) aumento da infiltração celular para o endotélio, devido à liberação de histaminas, cininas e prostaglandinas (PGs) vasodilatadoras; 2) aumento da produção de proteína C reativa pelos hepatócitos (um marcador de inflamação); 3) aumento da produção e da liberação de enzimas proteolíticas pelos condrócitos (células que mantêm as cartilagens), levando à degradação da cartilagem e ao estreitamento do espaço articular; 4) aumento da atividade osteoclástica (os osteoclastos regulam a lise óssea), resultando em erosão óssea focal e desmineralização ao redor das articulações; 5) manifestações sistêmicas em certos órgãos, como o coração. Além da ativação dos linfócitos T, os linfócitos B também estão envolvidos e produzem o fator reumatoide (marcador inflamatório) e outros autoanticorpos com o propósito de manter a inflamação. Essa reação defensiva causa lesão tecidual progressiva, resultando em lesão e erosão articular, comprometimento funcional, dor significativa e redução da qualidade de vida. A farmacoterapia no manejo da AR inclui anti-inflamatórios e/ou imunossupressores que modulam ou reduzem o processo inflamatório com o objetivo de diminuir a inflamação e a dor, e interromper ou retardar a progressão da doença. Os fármacos considerados (Fig. 36.1) incluem os anti-inflamatórios

**AINEs**

*Ácido acetilsalicílico*
*Ácido mefenâmico*
*Celecoxibe*
*Cetoprofeno*
*Cetorolaco*
*Diclofenaco*
*Diflunisal*
*Etodolaco*
*Fenoprofeno*
*Flurbiprofeno*
*Ibuprofeno*
*Indometacina*
*Meclofenamato*
*Meloxicam*
*Nabumetona*
*Naproxeno*
*Oxaprozina*
*Piroxicam*
*Salicilato de metila*
*Salsalato*
*Sulindaco*
*Tolmetina*

**OUTROS ANALGÉSICOS**

*Paracetamol (acetaminofeno)*

**Figura 36.1**

Resumo dos anti-inflamatórios.
AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; COX, cicloxigenase.
*(Continua)*

booksmedicos.org

| CONTRA ARTRITE REUMATOIDE |
|---|
| *Abatacepte* |
| *Adalimumabe* |
| *Anacinra* |
| *Certolizumabe* |
| *Etanercepte* |
| *Golimumabe* |
| *Hidroxicloroquina* |
| *Infliximabe* |
| *Leflunomida* |
| *Metotrexato* |
| *Rituximabe* |
| *Tocilizumabe* |
| *Tofacitinibe* |
| **CONTRA GOTA** |
| *Alopurinol* |
| *Colchicina* |
| *Febuxostate* |
| *Pegloticase* |
| *Probenecida* |

**Figura 36.1** *(Continuação)*
Resumo dos anti-inflamatórios.

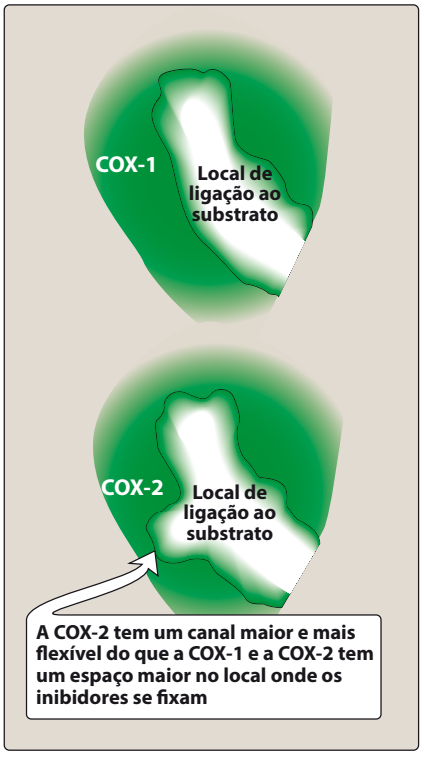



**Figura 36.2**
Diferenças estruturais dos locais ativos de COX-1 e COX-2.

não esteroides (AINEs), o *celecoxibe* (inibidor da cicloxigenase-2 [COX-2]), o *paracetamol* e os antirreumáticos modificadores da doença (FARMDs). Além desses, são revisados os fármacos usados no tratamento da gota e da enxaqueca.

## II. PROSTAGLANDINAS

Todos os AINEs atuam inibindo a síntese das PGs. Assim, para entender os AINEs, é preciso compreender a biossíntese e as ações das PGs derivadas de ácidos graxos insaturados que contêm 20 carbonos e incluem uma estrutura cíclica anelar. (Nota: algumas vezes, esses compostos são denominados eicosanoides; "eicosa" se refere aos 20 átomos de carbono.)

### A. Papel das prostaglandinas como mediadores locais

As PGs e os compostos relacionados são produzidos em quantidades mínimas por praticamente todos os tecidos. Em geral, elas atuam localmente nos tecidos, onde são sintetizadas, sendo rapidamente metabolizadas em produtos inativos em seus locais de ação. Portanto, as PGs não circulam em quantidades significativas no sangue. Tromboxanos e leucotrienos são lipídeos relacionados sintetizados a partir dos mesmos precursores que as PGs.

### B. Síntese de prostaglandinas

O ácido araquidônico é o principal precursor das PGs e dos compostos relacionados. Ele é componente dos fosfolipídeos das membranas celulares. O ácido araquidônico livre é liberado dos fosfolipídeos teciduais pela ação da fosfolipase $A_2$ por um processo controlado por hormônios e outros estímulos. Existem duas vias principais para a síntese de eicosanoides a partir do ácido araquidônico: a via da cicloxigenase e a da lipoxigenase.

1. **Via da cicloxigenase:** Todos os eicosanoides com estrutura anelar (PGs, tromboxanos e prostaciclinas) são sintetizados pela via da cicloxigenase. Foram descritas duas isoformas relacionadas das enzimas cicloxigenases: a cicloxigenase-1 (COX-1) é responsável pela produção fisiológica de prostanoides, e a COX-2 provoca o aumento da produção de prostanoides em locais de doença e inflamação crônicas. A COX-1 é uma "enzima constitutiva" que regula os processos celulares normais, como a citoproteção gástrica, a homeostase vascular, a agregação plaquetária e as funções reprodutiva e renal. A COX-2 é expressa de maneira constitutiva em tecidos, como cérebro, rins e ossos. Sua expressão em outros locais aumenta durante os estados inflamatórios crônicos. Diferenças na forma dos locais de ligação permitiram o desenvolvimento de inibidores COX-2 seletivos (Fig. 36.2). Outra característica diferencial da COX-2 é que sua expressão é induzida por mediadores inflamatórios como o FNT-$\alpha$ e a IL-1, mas pode também ser inibida por glicocorticoides (Fig. 36.3), o que pode contribuir para os efeitos anti-inflamatórios significativos desses fármacos.

2. **Via da lipoxigenase:** Alternativamente, várias lipoxigenases podem atuar no ácido araquidônico formando leucotrienos (Fig. 36.3). Fármacos antileucotrienos como *zileutona*, *zafirlucaste* e *montelucaste* são opções de tratamento da asma (ver Cap. 29).

booksmedicos.org

## C. Ações das prostaglandinas

Várias das ações das PGs são mediadas por sua ligação a uma ampla variedade de distintos receptores de membrana celular que operam via proteínas G acopladas. As PGs e seus metabólitos, produzidos endogenamente nos tecidos, atuam como sinalizadores locais que fazem o ajuste fino da resposta de um tipo celular específico. Suas funções variam amplamente, dependendo do tecido e das enzimas específicas daquela via e que estão disponíveis naquele local específico. Por exemplo, a liberação de tromboxano $A_2$ ($TXA_2$) das plaquetas durante a lesão tecidual inicia o recrutamento de novas plaquetas para a aglutinação, bem como promove vasoconstrição local. No entanto, a prostaciclina ($PGI_2$) produzida pelas células endoteliais tem efeitos opostos, inibindo a aglutinação das plaquetas e produzindo vasodilatação. O efeito líquido sobre as plaquetas e os vasos sanguíneos depende do balanço entre esses dois prostanoides.

## D. Usos terapêuticos das prostaglandinas

As PGs têm seu papel principal na modulação da dor, da inflamação e da febre. Elas também controlam várias funções fisiológicas, como a secreção ácida e a produção de muco no trato gastrintestinal (TGI), a contração uterina e o fluxo de sangue nos rins. As PGs também estão entre os mediadores químicos liberados nos processos alérgicos e inflamatórios. Por isso, elas são usadas em inúmeros distúrbios discutidos na continuação deste capítulo.

## E. Alprostadil

O *alprostadil* é uma $PGE_1$ produzida naturalmente em tecidos como as vesículas seminais e o tecido cavernoso, a placenta e o ducto arterioso do feto. Terapeuticamente, o *alprostadil* pode ser usado no tratamento das disfunções eréteis ou para manter o ducto arterioso aberto em neonatos com condições cardíacas congênitas até que seja possível a cirurgia. A $PGE_1$ mantém a patência do ducto arterioso durante a gestação. O ducto se fecha logo após o parto para permitir a circulação normal do sangue entre os pulmões e o coração. A infusão do fármaco mantém o ducto aberto, como ocorre naturalmente durante a gestação, até que seja possível a correção cirúrgica. O uso do *alprostadil* para disfunções eréteis é discutido no Capítulo 22.

## F. Lubiprostona

A *lubiprostona* é um derivado da $PGE_1$ indicado para o tratamento da constipação idiopática crônica, da constipação induzida por opioides e da síndrome do intestino irritável com constipação. Ela estimula canais de cloro nas células luminais do epitélio intestinal, aumentando a secreção de líquidos intestinais (ver Cap. 31). Os efeitos adversos mais comuns da *lubiprostona* são náuseas e diarreia (Fig. 36.4). As náuseas podem ser reduzidas se a *lubiprostona* for ingerida com alimentos.

## G. Misoprostol

O *misoprostol* é um análogo da $PGE_1$ usado para proteger a mucosa gástrica durante o tratamento crônico com AINEs. Ele interage com receptores de PGs nas células parietais gástricas, reduzindo a secreção de ácido gástrico. Além disso, o *misoprostol* tem efeito citoprotetor gastrintestinal (GI) por estimular a produção de muco e bicarbonato.

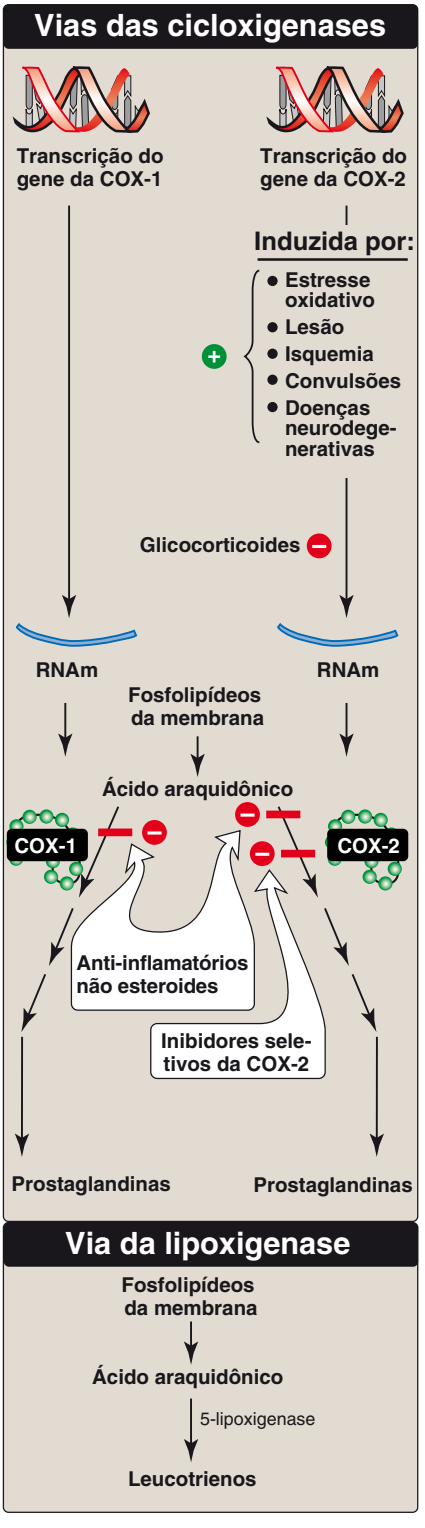



**Figura 36.3**

Síntese de PGs e leucotrienos.
COX, cicloxigenase.

booksmedicos.org

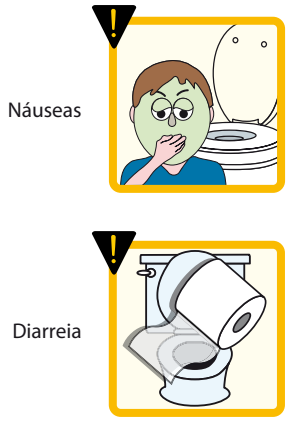



**Figura 36.4**
Algumas reações adversas à *lubiprostona*.

Essa combinação de efeitos diminui a incidência de úlceras gástricas causadas por AINEs. (Nota: existe um produto associando *diclofenaco* e *misoprostol*.) O *misoprostol* também é usado extrabula em obstetrícia para indução do parto, pois aumenta as contrações uterinas ao interagir com receptores de PGs no útero. O *misoprostol* oferece risco de aborto em gestantes, por isso é contraindicado durante a gestação. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos comuns, incluindo diarreia e dor abdominal.

### H. Análodos da prostaglandina $F_{2\alpha}$

*Bimatoprosta*, *latanoprosta*, *tafluprosta* e *travoprosta* são análogos da $PGF_{2\alpha}$ indicados para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto. Fixando-se aos receptores das PGs, eles aumentam o efluxo uveoescleral e diminuem a pressão intraocular. São usados como soluções oftálmicas uma vez ao dia e são tão eficazes quanto o *timolol* ou ainda melhores em reduzir a pressão intraocular. O *bimatoprosta* aumenta a proeminência, o comprimento e a pigmentação dos cílios e também está aprovado para o tratamento da hipotricose dos cílios. As reações oculares incluem visão turva, alteração na coloração da íris (aumento da pigmentação marrom), aumento do número e da pigmentação dos cílios, irritação ocular e sensação de corpo estranho.

### I. Análogos da prostaciclina

*O epoprostenol*, a forma farmacêutica da $PGI_2$, de ocorrência natural, e o análogo sintético da $PGI_2$ (*iloprosta* e *treprostinila*) são potentes vasodilatadores pulmonares usados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Esses fármacos mimetizam os efeitos da $PGI_2$ nas células endoteliais, reduzindo significativamente a resistência arterial pulmonar com subsequente aumento do índice cardíaco e oferta de oxigênio. Todos esses fármacos têm meia-vida breve. O *epoprostenol* e a *treprostinila* são administrados em infusão intravenosa (IV) contínua; a *treprostinila* também pode ser administrada por via oral, por inalação ou infusão subcutânea (SC). A *iloprosta* inalada exige dosagens frequentes devido à meia-vida curta (Fig. 36.5). Tonturas, cefaleia, rubor e palidez são os efeitos adversos mais comuns (Fig. 36.6). Broncoespasmo e tosse também podem ocorrer após a inalação de *iloprosta*.

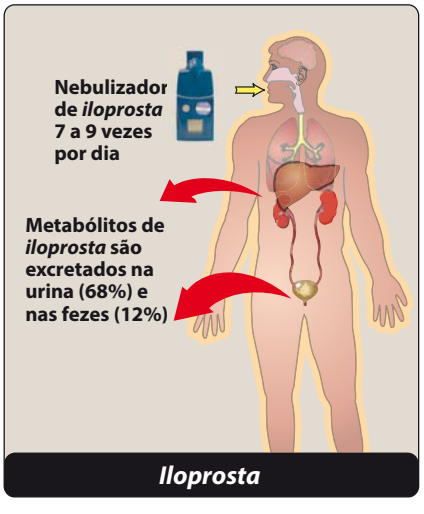



**Figura 36.5**
Administração e destino do *iloprosta*.

## III. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINEs são um grupo de fármacos quimicamente heterogêneos que se diferenciam na sua atividade antipirética, analgésica e anti-inflamatória. A classe inclui derivados do ácido salicílico (*ácido acetilsalicílico* [*AAS*], *diflunisal* e *salsalato*), do ácido propiônico (*ibuprofeno*, *fenoprofeno*, *flurbiprofeno*, *cetoprofeno*, *naproxeno* e *oxaprozina*), do ácido acético (*diclofenaco*, *etodolaco*, *indometacina*, *cetorolaco*, *nabumetona*, *sulindaco* e *tolmetina*), do ácido enólico (*meloxicam* e *piroxicam*), de fenamatos (*ácido mefenâmico* e *meclofenamato*) e do inibidor COX-2 seletivo (*celecoxibe*). Eles atuam, principalmente, inibindo as enzimas cicloxigenase que catalisam o primeiro estágio da biossíntese de prostanoides. Isso leva à redução da síntese de PGs, com efeitos desejados e indesejados. (Nota: diferenças na segurança e na eficácia dos AINEs podem ser explicadas pela seletividade relativa das enzimas COX-1 ou COX-2. A inibição da COX-2 parece levar aos efeitos anti-inflamatório e analgésico dos AINEs, ao passo que a inibição da COX-1 é

booksmedicos.org

responsável pela prevenção dos eventos cardiovasculares e pela maioria dos eventos adversos.)

## A. Ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides

O *AAS* pode ser considerado um AINE tradicional, mas ele apresenta efeito anti-inflamatório apenas em dosagens relativamente altas, raramente usadas. Ele é mais usado em dosagens baixas para a prevenção de eventos cardiovasculares, como o acidente vascular encefálico (AVE) e o infarto do miocárdio (IM). O *AAS* é diferenciado dos outros AINEs, frequentemente, por ser um inibidor irreversível da atividade da cicloxigenase.

1. **Mecanismo de ação:** O *AAS* é um ácido orgânico fraco que acetila irreversivelmente e, assim, inativa a cicloxigenase (Fig. 36.7). Todos os outros AINEs são inibidores reversíveis da cicloxigenase. Os AINEs, inclusive o *AAS*, realizam três ações terapêuticas principais: reduzem a inflamação (afeito anti-inflamatório), a dor (efeito analgésico) e a febre (efeito antipirético) (Fig. 36.8). Entretanto, como será explicado mais adiante, nem todos os AINEs são igualmente potentes em cada uma dessas ações.

   a. **Ação anti-inflamatória:** A inibição da cicloxigenase diminui a formação de PGs e, assim, modula os aspectos da inflamação nos quais as PGs atuam como mediadoras. Os AINEs inibem a inflamação na artrite, mas não evitam o avanço da doença nem induzem remissão.

   b. **Ação analgésica:** Acredita-se que a $PGE_2$ sensibiliza as terminações nervosas à ação da bradicinina, da histamina e de outros mediadores químicos liberados localmente pelo processo inflamatório. Assim, diminuindo a síntese de $PGE_2$, a sensação de dor pode diminuir. Como a COX-2 é expressa durante inflamações e lesões, parece que a inibição dessa enzima é responsável pelo efeito analgésico dos AINEs. Nenhum AINE demonstrou eficácia superior aos demais (a eficácia de todos eles é considerada, em geral, equivalente). Os AINEs são usados, principalmente, para combater dores de leves a moderadas originadas de distúrbios musculosqueléticos. Uma exceção é o *cetorolaco*, que pode ser usado contra dores mais graves, mas por um curto período.

   c. **Ação antipirética:** A febre ocorre quando o "ponto de referência" do centro termorregulador hipotalâmico anterior é aumentado. Isso pode ser causado pela síntese da $PGE_2$, que é estimulada quando agentes endógenos causadores de febre (pirógenos), como as citocinas, são liberados pelos leucócitos ativados por infecção, hipersensibilidade, câncer ou inflamação. Os AINEs diminuem a temperatura corporal em pacientes febris, impedindo a síntese e a liberação da $PGE_2$. Esses fármacos, essencialmente, recolocam o "termostato" no normal. Isso rapidamente baixa a temperatura corporal de pacientes febris, aumentando a dissipação do calor como resultado da vasodilatação periférica e da sudoração. Os AINEs não têm efeito sobre a temperatura normal do organismo.

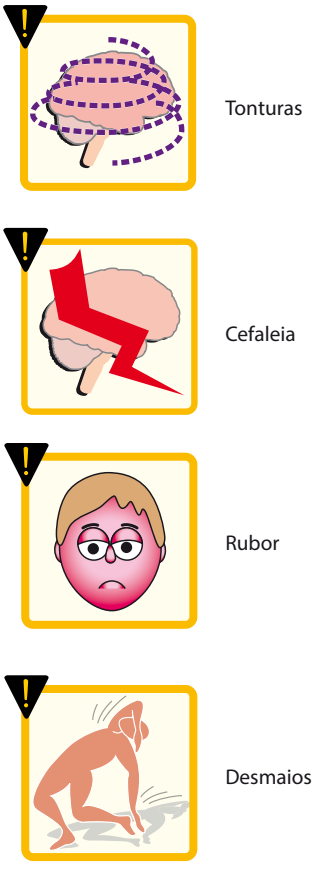



**Figura 36.6**
Algumas reações adversas ao *iloprosta*.

booksmedicos.org

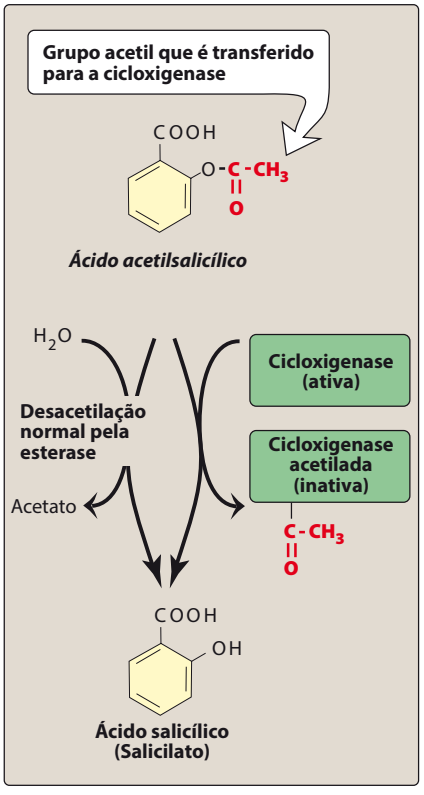



**Figura 36.7**

Biotransformação do ácido acetilsalicílico e acetilação da cicloxigenase pelo ácido acetilsalicílico.

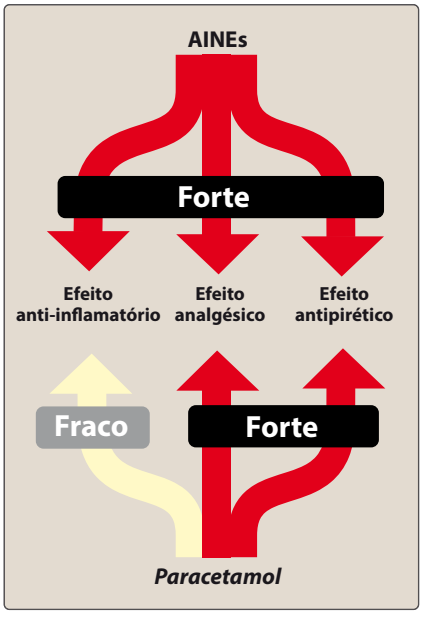



**Figura 36.8**

Atividades dos anti-inflamatórios não esteroides e do *paracetamol*.

2. **Usos terapêuticos:**

   a. **Usos anti-inflamatório e analgésico:** Os AINEs são usados no tratamento da osteoartrite, da gota e da AR. Esses fármacos também são usados para tratar condições comuns que requerem analgesia (p. ex., cefaleia, artralgia, mialgia e dismenorreia). A associação de opioides com AINEs pode ser eficaz no tratamento da dor causada pelo câncer. Além disso, o acréscimo de AINEs pode levar a um efeito poupador de opioide, ao permitir o uso de dosagens menores desse fármaco. Os salicilatos exibem apenas atividade analgésica em dosagens baixas. Somente em dosagens mais altas eles têm atividade anti-inflamatória (Fig. 36.9). Por exemplo, dois comprimidos de 325 mg de *AAS* administrados quatro vezes ao dia produzem analgesia, ao passo que 12-20 comprimidos diários de 325 mg produzem analgesia e atividade anti-inflamatória.

   b. **Uso antipirético:** *AAS*, *ibuprofeno* e *naproxeno* podem ser usados para combater a febre. (Nota: o *AAS* deve ser evitado em pacientes com menos de 20 anos de idade com infecção viral, como varicela [catapora] ou gripe [influenza], para prevenir a síndrome de Reye, que pode causar hepatite fulminante com edema cerebral, frequentemente levando ao óbito.)

   c. **Aplicações cardiovasculares:** O *AAS* é usado para inibir a aglutinação plaquetária. Doses baixas de *AAS* inibem a produção de $TXA_2$ mediada por COX-1, reduzindo, assim, a vasoconstrição e a aglutinação de plaquetas mediada por $TXA_2$ e o subsequente risco de eventos cardiovasculares. Doses baixas de *AAS* (menores do que 325 mg; muitos consideram doses de 75 a 162 mg, comumente 81 mg) são usadas profilaticamente para 1) reduzir o risco de eventos cardiovasculares recorrentes e/ou morte em pacientes com IM prévio ou angina de peito instável; 2) reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AITs) recorrentes ou AVEs; e 3) reduzir o risco de eventos cardiovasculares ou morte em pacientes de alto risco, como aqueles com angina estável crônica ou diabetes. Como o *AAS* inibe irreversivelmente a COX-1 (Fig. 36.10), o efeito antiplaquetário persiste por toda a vida da plaqueta. O uso crônico de doses baixas assegura a inibição continuada conforme novas plaquetas vão sendo produzidas. O *AAS* também é usado para diminuir o risco de morte em IM agudo e em pacientes submetidos a certos procedimentos de revascularização.

   d. **Aplicações externas:** O *ácido salicílico* é utilizado topicamente no tratamento de acne, calosidades, calos ósseos e verrugas. O *metilsalicilato* (óleo de gaultéria) é utilizado externamente como um contrairritante cutâneo em linimentos, como pomadas contra artrites e friccionantes de esportes.

3. **Farmacocinética:**

   a. **AAS:** Após administração oral, o *AAS* é rapidamente desacetilado pelas esterases do organismo, produzindo salicilato. Os salicilatos não ionizados são absorvidos passivamente, a maior parte no intestino delgado anterior (a dissolução dos comprimidos é favorecida devido ao pH mais elevado do intestino). Os

booksmedicos.org

salicilatos (exceto o *diflunisal*) atravessam a barreira hematencefálica e a placentária e são absorvidos pela pele intacta (especialmente o *salicilato de metila*). O salicilato é convertido pelo fígado em conjugados hidrossolúveis que são rapidamente eliminados pelos rins, resultando em eliminação de primeira ordem e meia-vida sérica de 3,5 horas. Em dosagens anti-inflamatórias (mais de 4 g/dia), a via metabólica hepática se torna saturada, sendo observada cinética de ordem zero, resultando em meia-vida de 15 horas ou mais (Fig. 36.11). Sendo um ácido orgânico, o salicilato é secretado na urina e pode influir na excreção do ácido úrico. Doses baixas de *AAS* (menos de 2 g/dia) diminuem a secreção de ácido úrico; em doses altas, a secreção de ácido úrico pode ser inalterada ou aumentada. Por isso, o *AAS* é evitado em pacientes com gota ou que tomam *probenecida*.

**b. Outros AINEs:** A maioria dos AINEs é bem absorvida por administração oral e circula extensamente ligada a proteínas plasmáticas. A maioria é biotransformada pelo fígado, principalmente a metabólitos inativos. Poucos (p. ex., *nabumetona* e *sulindaco*) têm metabólitos ativos. A eliminação de fármacos ativos e metabólitos ocorre primariamente pela urina.

**4. Eventos adversos:** Devido aos eventos adversos associados enumerados a seguir, é preferível usar os AINEs na menor dosagem eficaz e pelo menor tempo possível.

**a. Efeitos GI:** Os efeitos adversos mais comuns dos AINEs são relacionados ao TGI, variando desde dispepsia até sangramento. Normalmente, a produção de $PGI_2$ inibe a secreção de ácido gástrico, e a $PGE_2$ e a $PGF_2\alpha$ estimulam a síntese de muco protetor no estômago e no intestino delgado. Fármacos que inibem a COX-1 diminuem os níveis benéficos dessas PGs, resultando em aumento da secreção de ácido gástrico, diminuição da proteção da mucosa e aumento do risco de sangramento GI e ulcerações. Fármacos com maior seletividade relativa para a COX-1 podem ter maior risco de eventos GI se comparados àqueles com menor seletividade pela COX-1 (isto é, maior seletividade pela COX-2). Os AINEs devem ser tomados com alimento ou líquido para diminuir o desconforto GI. Se os AINEs forem usados em pacientes com risco alto de eventos GI, inibidores da bomba de prótons ou *misoprostol* devem ser usados concomitantemente para prevenir úlceras induzidas pelos AINEs (ver Cap. 31).

**b. Aumento do risco de sangramentos (efeito antiplaquetário):** O $TXA_2$ aumenta a aglutinação das plaquetas, ao passo que a $PGI_2$ a reduz. O *AAS* inibe irreversivelmente a formação de $TXA_2$ mediada por COX-1, e outros AINEs a inibem reversivelmente. Como as plaquetas não possuem núcleo, elas não podem sintetizar novas enzimas quando inibidas pelo *AAS*, e a falta de tromboxano persiste durante toda a vida da plaqueta (3-7 dias). Como resultado da diminuição de $TXA_2$, a aglutinação plaquetária (o primeiro estágio da formação do trombo) é reduzida, produzindo efeito antiplaquetário com aumento do tempo de sangramento. Por esse motivo, o uso do *AAS* é suspenso ou não é administrado por pelo menos uma semana

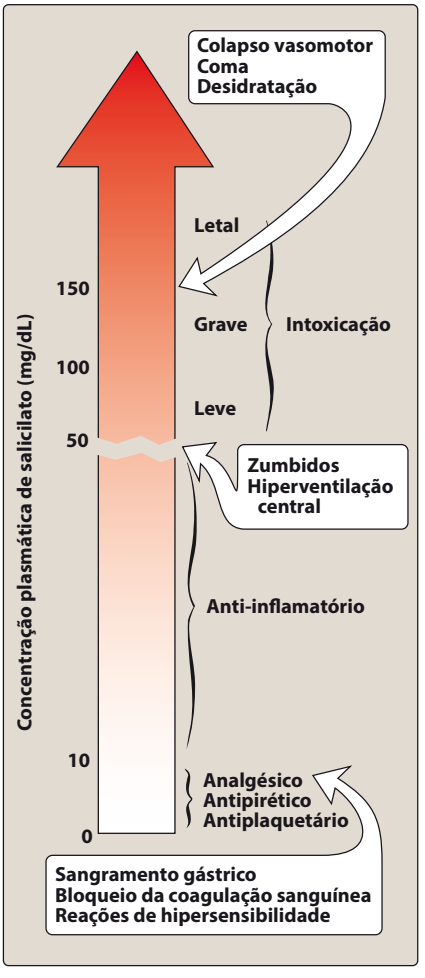



**Figura 36.9**
Efeitos dose-dependentes do salicilato.

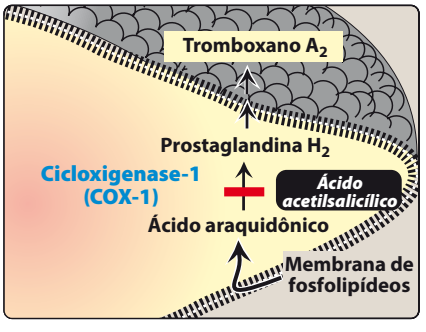



**Figura 36.10**
Ácido acetilsalicílico inibe a COX-1 das plaquetas.

booksmedicos.org

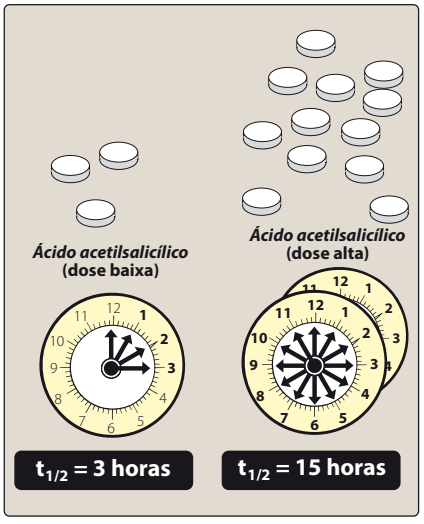



**Figura 36.11**

Efeito da dosagem sobre a meia-vida do ácido acetilsalicílico.

antes de uma cirurgia. Além do *AAS,* outros AINEs não são usados por seu efeito antiplaquetário, mas podem prolongar o tempo de sangramento. (Nota: conforme os fármacos se tornam mais seletivos para a COX-2, espera-se menor efeito na inibição plaquetária e no tempo de sangramento.) Os AINEs podem bloquear a ligação do *AAS* à cicloxigenase se forem usados simultaneamente. Pacientes que usam *AAS* para a cardioproteção devem evitar, se possível, o uso concomitante de AINEs.

c. **Ação sobre os rins:** Os AINEs previnem a síntese de $PGE_2$ e $PGI_2$, PGs responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo renal (Fig. 36.12). A diminuição da síntese de PGs pode resultar na retenção de sódio e água e, consequentemente, causar edema em alguns pacientes. Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou doença renal estão sob maior risco. Esses efeitos também podem diminuir o efeito benéfico dos anti-hipertensivos.

d. **Efeitos cardíacos:** Fármacos como o *AAS*, com alto grau de seletividade pela COX-1, mostraram efeito protetor cardiovascular provavelmente devido à redução na produção de $TXA_2$. Fármacos com maior seletividade relativa para a COX-2 são associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, possivelmente por diminuir a produção de $PGI_2$ mediada pela COX-2. O aumento do risco de eventos cardiovasculares, incluindo IM e AVE, é associado a todos os AINEs, com exceção do *AAS*. O uso de AINE, exceto *AAS*, é desaconselhado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Para pacientes com doença cardiovascular nos quais o tratamento com AINEs não pode ser evitado, o *naproxeno* parece ser o menos prejudicial. O uso de AINEs deve ser limitado à menor dosagem e à menor duração possíveis.

e. **Outros efeitos adversos:** Os AINEs são inibidores da cicloxigenase e, por isso, inibem a síntese de PGs, mas não a de

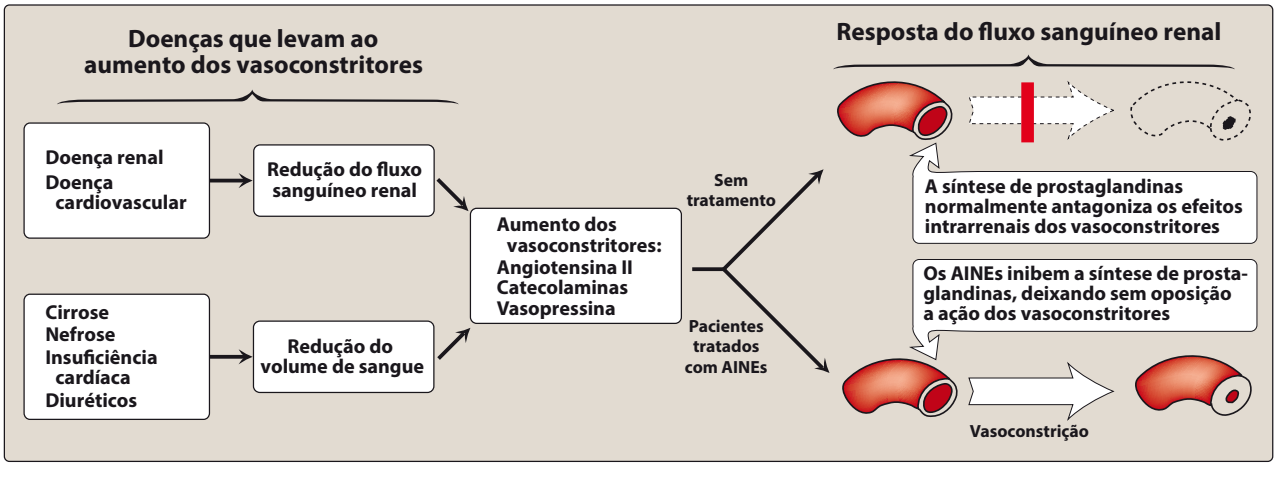



**Figura 36.12**

Efeito renal da inibição da síntese de PGs pelos AINEs.
AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

booksmedicos.org

leucotrienos. Por essa razão, os AINEs devem ser usados com cautela em pacientes com asma, pois a inibição da síntese de PGs pode causar desvio em direção à produção de leucotrienos e, consequentemente, aumentar manifestações de asma. Podem ocorrer eventos adversos no sistema nervoso central (SNC), como cefaleia, zumbidos e tonturas. Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com *AAS* apresentam reações de hipersensibilidade. Os sintomas da alergia verdadeira incluem urticária, broncoconstrição e angioedema. O choque anafilático fatal é raro. Pacientes com hipersensibilidade grave ao *AAS* devem evitar usar AINEs.

5. **Interações farmacológicas:** Cerca de 80 a 90% do salicilato é ligado às proteínas plasmáticas (albumina) e pode ser deslocado desses locais, resultando em aumento da concentração do salicilato livre. Alternativamente, o *AAS* pode deslocar outros fármacos altamente ligados a essas proteínas, como *varfarina*, *fenitoína* ou *ácido valproico*, resultando em maiores concentrações livres dessas substâncias (Fig. 36.13).

6. **Toxicidade:** A intoxicação por salicilatos pode ser leve ou grave. A forma leve é denominada de salicilismo, sendo caracterizada por náuseas, êmese, hiperventilação acentuada, cefaleia, confusão mental, tontura e zumbidos (zunidos e ruídos auriculares). Doses elevadas de salicilatos podem causar intoxicação grave (Fig. 36.9). Podem ocorrer agitação, delírio, alucinação, convulsão, coma, acidose respiratória e metabólica e até morte por insuficiência respiratória. As crianças são particularmente suscetíveis à intoxicação por salicilatos. A ingestão de apenas 10 g de *AAS* pode levar crianças a óbito.

7. **Gestação:** A maioria dos AINEs está na categoria C de risco à gestação nos primeiros dois trimestres. (Nota: o *paracetamol* é o fármaco preferido para efeito antipirético ou analgésico durante a gestação.) No terceiro trimestre, os AINEs em geral devem ser evitados devido ao risco de fechamento prematuro do ducto arterioso.

## B. Celecoxibe

O *celecoxibe* é um inibidor seletivo da COX-2, significativamente mais seletivo para inibir a COX-2 do que a COX-1 (ver Fig. 36.14). Ao contrário da inibição da COX-1 pelo *AAS* (que é rápida e irreversível), a inibição da COX-2 é reversível.

1. **Usos terapêuticos:** O *celecoxibe* é aprovado para o tratamento de AR, osteoartrite e dor de leve a moderada. No tratamento da dor, a eficácia do *celecoxibe* é similar à dos AINEs.

2. **Farmacocinética:** O *celecoxibe* é facilmente absorvido após a administração oral. Ele é extensamente biotransformado no fígado pelo sistema CYP450 (CYP2C9), sendo excretado nas fezes e na urina. Sua meia-vida é de cerca de 11 horas, e ele pode ser dosificado uma ou duas vezes ao dia. Deve ser evitado em pacientes com doença hepática ou renal grave, e a dosagem deve ser reduzida à metade em pacientes com insuficiência hepática moderada.

3. **Efeitos adversos:** Cefaleia, dispepsia, diarreia e dor abdominal são os efeitos adversos mais comuns do *celecoxibe*. Quando usado




**Figura 36.13**
Fármacos que interagem com os salicilatos.

booksmedicos.org

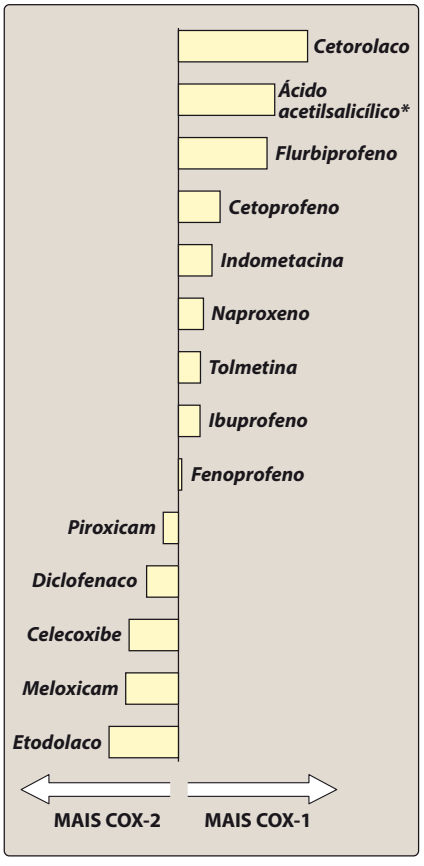



**Figura 36.14**

Seletividade relativa de alguns AINEs comumente usados. Os dados são mostrados como logaritmo das relações de $IC_{80}$ (concentração do fármaco que inibe em 80% a atividade da cicloxigenase). *O ácido acetilsalicílico lançado pelo seu valor de IC50 por exibir ação significativamente maior em COX-1 em doses menores. Lançado com concentrações maiores, não reflete com precisão o uso ou a seletividade do ácido acetilsalicílico.

sem o tratamento concomitante com *AAS*, o *celecoxibe* provoca menos sangramento GI e dispepsia do que outros AINEs. Contudo, essa vantagem se perde quando o *AAS* é adicionado ao tratamento com *celecoxibe.* Pacientes com alto risco de úlcera e que necessitam do *AAS* para prevenção cardiovascular devem evitar o uso de *celecoxibe*. O *celecoxibe* oferece risco de eventos cardiovasculares similar ao de outros AINEs. Ele deve ser usado com cautela em pacientes alérgicos a sulfonamidas. Os pacientes que apresentaram reações anafilactoides ao *AAS* ou aos AINEs não seletivos correm o risco de apresentar efeitos similares com *celecoxibe*. Os inibidores do CYP2C9, como *fluconazol* e *fluvastatina*, podem aumentar os níveis séricos de *celecoxibe*.

A Figura 36.15 resume algumas vantagens e desvantagens terapêuticas dos membros da família dos AINEs.

## IV. PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)

O *paracetamol* (N-acetil-p-aminofenol, ou APAF) inibe a síntese das PGs no SNC. Isso explica suas propriedades antipiréticas e analgésicas. O *paracetamol* exerce menor efeito sobre as cicloxigenases nos tecidos periféricos devido à inativação periférica, o que contribui para a sua fraca atividade anti-inflamatória. Esse fármaco não afeta a função plaquetária nem aumenta o tempo de sangramento. O *paracetamol* não é considerado um AINE.

### A. Usos terapêuticos

O *paracetamol* é um substituto adequado para os efeitos analgésicos e antipiréticos dos AINEs em pacientes com problemas ou riscos gástricos, nos quais o prolongamento do tempo de sangramento não é desejável, e naqueles que não necessitam da ação anti-inflamatória dos AINEs. O *paracetamol* é o analgésico/antipirético de escolha para crianças com infecções virais ou varicela, pois o *AAS* oferece risco de síndrome de Reye.

### B. Farmacocinética

O *paracetamol* é rapidamente absorvido no TGI. Nas células luminais dos intestinos e nos hepatócitos, ocorre significativa biotransformação de primeira passagem. Em circunstâncias normais, o *paracetamol* é conjugado no fígado, formando metabólitos glicuronizados ou sulfatados inativos. Uma parte do *paracetamol* é hidroxilada, gerando N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), um metabólito altamente reativo que pode reagir com grupos sulfidrila e causar lesão hepática. Em dosagens normais de *paracetamol*, a NAPQI reage com o grupo sulfidrila da glutationa, que é produzida no fígado, formando uma substância não tóxica (Fig. 36.16). O *paracetamol* e seus metabólitos são excretados na urina. O fármaco também está disponível em formulações de uso retal e IV.

### C. Efeitos adversos

Em dosagens terapêuticas normais, o *paracetamol* é praticamente livre de efeitos adversos significativos. Em dosagens altas, a glutationa disponível no fígado se esgota, e a NAPQI reage com o grupo sulfidrila das proteínas hepáticas, formando ligações covalentes (Fig. 36.16). Pode ocorrer necrose hepática, uma condição muito grave e potencialmente

booksmedicos.org

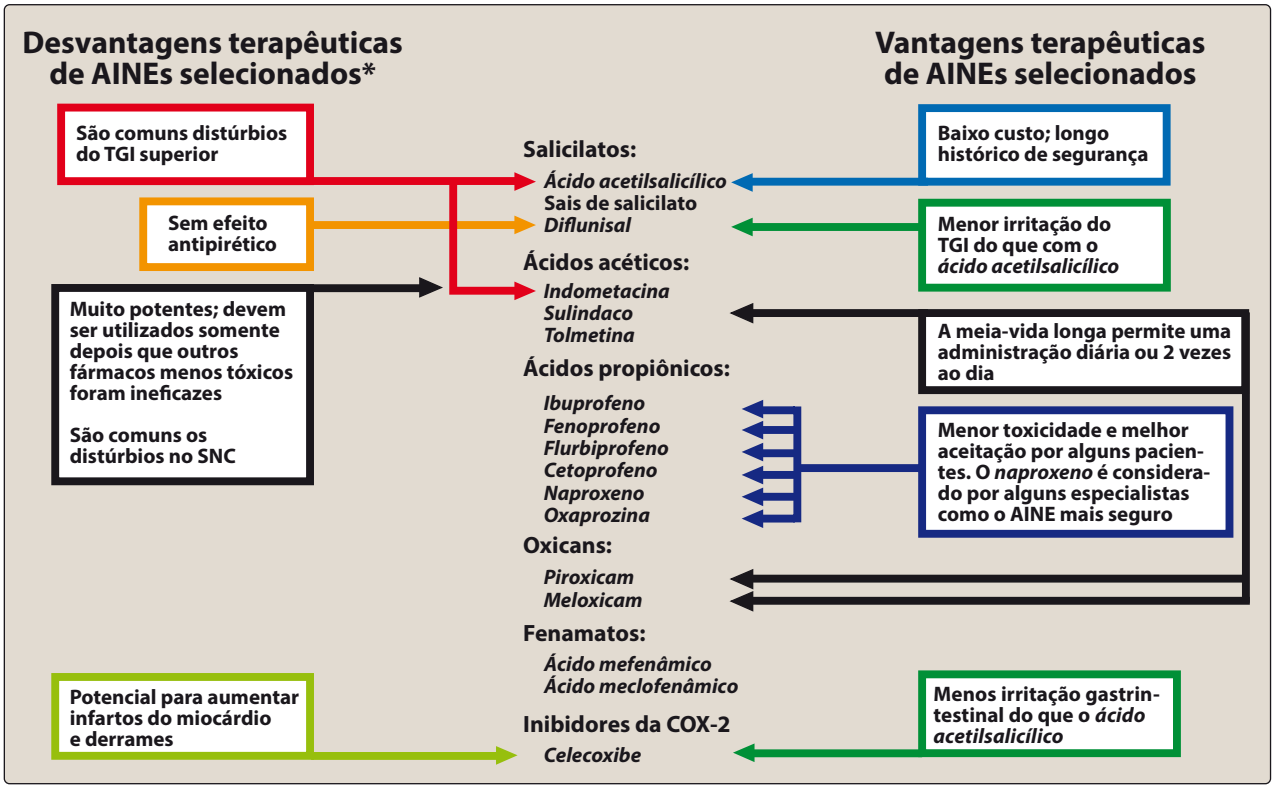



**Figura 36.15**

Resumo dos Anti-inflamatórios não esteroides. *Como grupo, com exceção do *AAS*, esses fármacos podem aumentar infartos e ataques do miocárdio.
TGI, trato gastrintestinal; SNC, sistema nervoso central; COX-2, cicloxigenase-2.

fatal. Os pacientes com doença hepática, hepatite viral ou história de alcoolismo correm mais riscos de hepatotoxicidade induzida pelo *paracetamol*. (Nota: a *N-acetilcisteína*, que contém grupos sulfidrila aos quais os metabólitos tóxicos podem se fixar, é um antídoto em casos de dosagem excessiva [ver Cap. 48].) O *paracetamol* deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática grave.

## V. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

Os FARMDs são utilizados no tratamento da AR e mostraram desacelerar o curso da doença, induzir sua remissão e prevenir a destruição adicional das articulações e dos tecidos envolvidos. Quando um paciente é diagnosticado com AR, os FARMDs devem ser iniciados dentro de 3 meses para auxiliar a interromper a progressão da doença nos estágios iniciais. AINEs e corticosteroides também podem ser usados para aliviar os sintomas, se necessário.

### A. Escolha do fármaco

Nenhum FARMD é eficaz e seguro para todos os pacientes. Pode ser necessário testar vários fármacos diferentes. A monoterapia pode ser iniciada com qualquer um dos FARMDs (*metotrexato*, *leflunomida*, *hidroxicloroquina* ou *sulfassalazina*) em pacientes com baixa atividade

booksmedicos.org

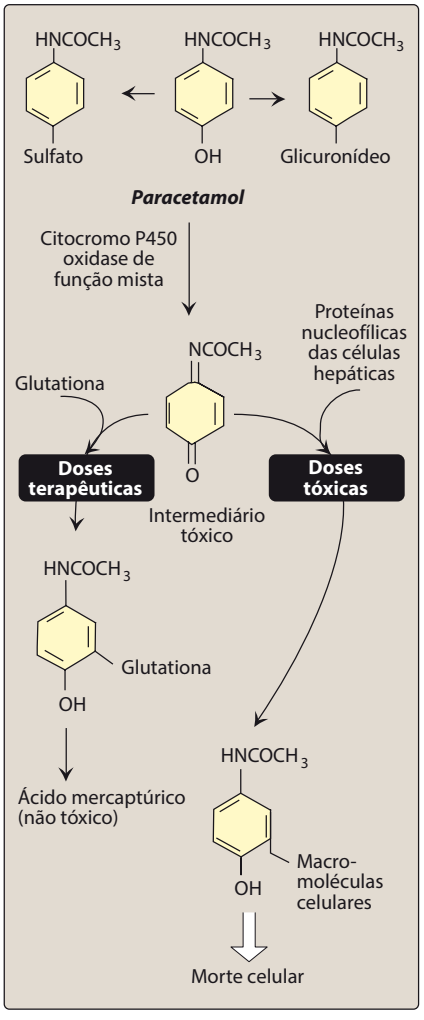



**Figura 36.16**
Biotransformação do *paracetamol*.

da doença. Para pacientes com atividade de moderada a alta ou resposta inadequada à monoterapia, pode ser necessário o tratamento com FARMDs combinados (usualmente, baseado em *metotrexato*) ou o uso de fármacos antiFNT (*adalimumabe*, *certolizumabe*, *etanercepte*, *golimumabe* e *infliximabe*). Para pacientes com doença mais estabelecida, o uso de outros tratamentos biológicos (p. ex., *abatacepte* e *rituximabe*) deve ser considerado. A maioria desses fármacos é contraindicado para gestantes.

## B. Metotrexato

O *metotrexato*, utilizado isoladamente ou associado, tornou-se a base do tratamento de pacientes com AR ou psoriática. O *metotrexato* é um antagonista do ácido fólico que inibe a produção de citocinas e a biossíntese de nucleotídeos purina, causando efeitos imunossupressivos e anti-inflamatórios. Resposta ao *metotrexato* ocorre dentro de 3 a 6 semanas do início do tratamento; ele também pode retardar o aparecimento de novas erosões nas articulações envolvidas. Outro FARMD pode ser acrescentado ao *metotrexato* se a resposta for nula ou parcial à dose máxima de *metotrexato*. As dosagens de *metotrexato* necessárias para o tratamento da AR são muito menores do que as necessárias na quimioterapia contra o câncer. Além disso, elas são administradas uma vez por semana, minimizando, assim, os efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns observados após o tratamento com *metotrexato* são ulceração das mucosas e náusea. Na administração crônica, podem ocorrer citopenias (particularmente, diminuição na contagem de leucócitos), cirrose hepática e síndrome do tipo pneumonia aguda. (Nota: tomar ácido folínico [*leucovorin*] uma vez ao dia, após o *metotrexato,* diminui a gravidade dos efeitos adversos. Tomar *ácido fólico* nos dias livres é bastante comum.) São recomendados testes periódicos de enzimas hepáticas, contagem sanguínea completa e monitoração de sinais de infecção.

## C. Hidroxicloroquina

A *hidroxicloroquina* é usada na AR precoce e leve, em geral associada ao *metotrexato*. Esse fármaco também é utilizado no tratamento do lúpus e da malária. Seu mecanismo de ação em distúrbios autoimunes é desconhecido, e o início dos efeitos demora de 6 semanas a 6 meses. A *hidroxicloroquina* tem menos efeitos no fígado e no sistema imune do que outros FARMDs; contudo, ela pode causar toxicidade ocular, incluindo lesão irreversível na retina e depósitos corneais. Pode causar distúrbios do SNC e do TGI, alteração na coloração da pele e erupções.

## D. Leflunomida

A *leflunomida* é um fármaco imunomodulador que causa o aprisionamento dos linfócitos autoimunes pela ação da di-hidro-orotato desidrogenase (DIODI). Os linfócitos proliferantes ativados exigem síntese constante de DNA. Pirimidinas e purinas são componentes do DNA, e a DIODI é necessária para a síntese de pirimidinas. Após a biotransformação, a *leflunomida* torna-se um inibidor reversível da DIODI (Fig. 36.17). A *leflunomida* está aprovada para o tratamento da AR. Ela pode ser usada em monoterapia ou em associação ao *metotrexato*. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, diarreia e náusea. Outros efeitos adversos são perda de massa corpórea, reações alérgicas, que incluem

booksmedicos.org

síndrome tipo gripe, urticária, alopecia e hipopotassemia. Ela não é recomendada aos pacientes com doença hepática, devido ao risco de hepatotoxicidade. As variáveis monitoradas incluem sinais de infecção, hemograma completo e enzimas hepáticas.

### E. Minociclina

A *minociclina*, um antimicrobiano do grupo tetraciclina, é considerado um FARMD. Embora a *minociclina* tenha sido demonstrada como eficaz no tratamento da AR inicial, em geral não é usada como fármaco de primeira escolha. A *minociclina* pode ser usada em monoterapia ou em associação a outros FARMDs.

### F. Sulfassalazina

A *sulfassalazina* também é usada contra a AR inicial e leve associada a *metotrexato* e *hidroxicloroquina*. O início da atividade demora de 1 a 3 meses, e está associada a leucopenia. Seu mecanismo de ação no tratamento da AR não está estabelecido.

### G. Glicocorticoides

Os glicocorticoides (ver Cap. 27) são anti-inflamatórios potentes usados comumente em pacientes com AR para dar alívio sintomático e como ponte até que o FARMD seja eficaz. Redução e/ou interrupção da dosificação é necessária periodicamente, para evitar os efeitos adversos associados ao uso prolongado.

## VI. TRATAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE

A IL-1 e o FNT-α são citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da AR. Quando secretadas pelos macrófagos sinoviais, estimulam as células sinoviais a proliferar e sintetizar colagenase; assim, degradam a cartilagem, estimulam a reabsorção óssea e inibem a síntese de proteoglicanos. Os inibidores do FNT-α (*adalimumabe*, *certolizumabe*, *etanercepte*, *golimumabe* e *infliximabe*) diminuem os sinais e sintomas da AR, diminuem a progressão da lesão estrutural e melhoram a função física. A resposta clínica pode ser observada após 2 semanas de tratamento. Como com os FARMDs, a decisão de continuar ou interromper um fármaco biológico pode ser tomada até 3 meses após o início do tratamento. Se um paciente não responde a um inibidor do FNT-α, é apropriado testar outro inibidor do FNT-α ou um tratamento biológico não FNT (*abatacepte*, *rituximabe*, *tocilizumabe* ou *tofacitinibe*). Os inibidores do FNT-α podem ser administrados com quaisquer outros fármacos contra a AR, exceto no tratamento biológico não FNT, devido ao aumento do risco de infecção.

Pacientes que recebem inibidor do FNT-α estão sob risco de infecções como tuberculose e sepse, infecções por fungos oportunistas e pancitopenia. Vacinas vivas não devem ser administradas durante o tratamento com inibidor do FNT-α. Esses fármacos devem ser usados com muita cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, pois eles podem causar e/ou piorar uma insuficiência cardíaca preexistente. Foi observado aumento do risco de linfoma e de outros tipos de câncer com o uso de inibidores do FNT-α. As características dos inibidores do FNT-α e de outros tratamentos biológicos são apresentadas a seguir.

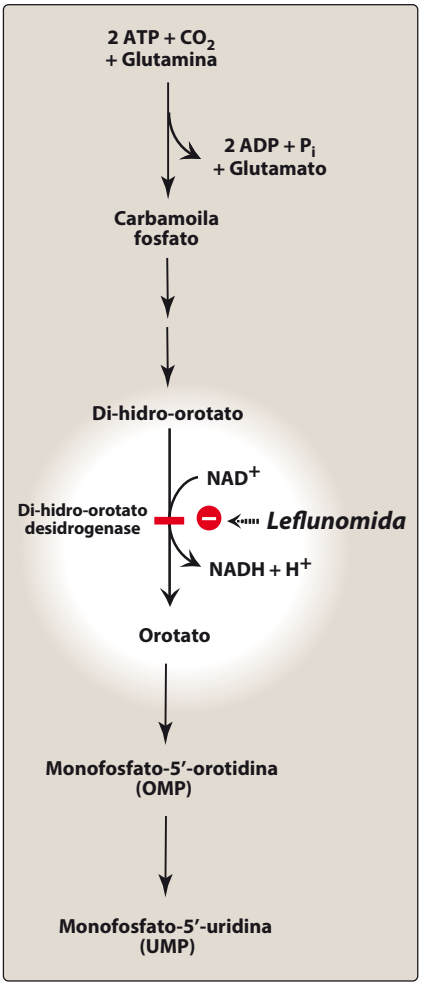



**Figura 36.17**
Locais de ação da *leflunomida*.

booksmedicos.org

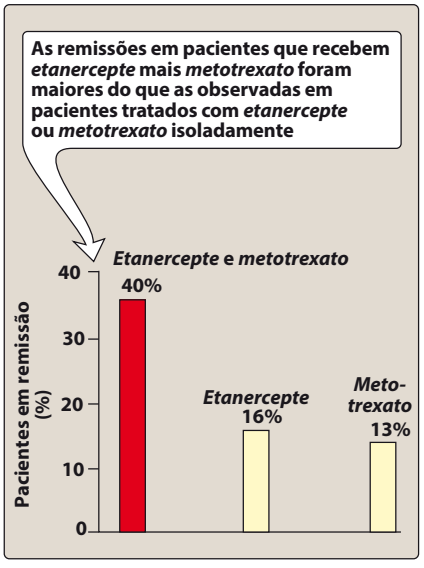



**Figura 36.18**

Remissão dos sintomas da AR após 1 ano de tratamento.

## A. Adalimumabe

O *adalimumabe* é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga ao FNT-α, interferindo, dessa forma, na atividade do FNT-α endógeno e bloqueando sua interação com os receptores da superfície celular. Esse fármaco é indicado para o tratamento da AR de moderada a grave, seja como monoterápico ou associado ao *metotrexato*. Ele também é indicado contra artrite psoriática, espondilite anquilosante e doença de Crohn. O *adalimumabe* é administrado por via SC, semanalmente ou em semanas alternadas. Ele pode causar cefaleia, náuseas, agranulocitose, eritema, reação no local da injeção ou aumento do risco de infecções no trato urinário e no trato respiratório superior, além de sinusite.

## B. Certolizumabe pegol

O *certolizumabe* é um bloqueador singular do FNT-α que contém um fragmento de um anticorpo humanizado (Fab, em que F, fragmento; ab, *antigen binding*). É também um neutralizador potente das ações biológicas do FNT-α. Ele é associado ao polietilenoglicol (pegilado) e administrado a cada duas semanas via injeção SC. Tem indicações similares às do *adalimumabe*. Os efeitos adversos são similares aos dos demais inibidores do FNT.

## C. Etanercepte

O *etanercepte* é uma proteína de fusão do receptor totalmente humano, solúvel e recombinante, obtido por engenharia genética, que se liga ao FNT-α, bloqueando sua interação com receptores de FNT-α na superfície celular. Esse fármaco é aprovado para pacientes com AR de moderada a grave, isolado ou associado ao *metotrexato*. Também está aprovado contra a espondilite anquilosante e a psoríase. A associação do *etanercepte* ao *metotrexato* é mais eficaz para retardar a progressão da doença, melhorar a função e alcançar a remissão do que qualquer um dos dois isoladamente (Fig. 36.18). O *etanercepte* é administrado por via SC duas vezes por semana e, em geral, é bem tolerado. Como todos os inibidores do FNT-α, ele pode aumentar o risco de infecções e câncer, além de causar (ou piorar) a insuficiência cardíaca.

## D. Golimumabe

O *golimumabe* neutraliza a atividade biológica do FNT-α, ligando-se a ele e bloqueando sua interação com os receptores da superfície celular. Esse fármaco é administrado por via SC, uma vez ao mês, em associação ao *metotrexato* ou a outro FARMD não biológico. O *golimumabe* pode aumentar as enzimas hepáticas e reativar a hepatite B em portadores crônicos. Como outros inibidores do FNT-α, ele aumenta o risco de câncer e de infecções graves.

## E. Infliximabe

O *infliximabe* é um anticorpo monoclonal quimérico composto de regiões humana e murina. O anticorpo se liga especificamente ao FNT-α humano e inibe a ligação com seus receptores. O *infliximabe* está aprovado para uso associado ao *metotrexato* em pacientes com AR cuja resposta à monoterapia com *metotrexato* é inadequada. Esse fármaco não é indicado em monoterapia, pois isso leva ao desenvolvimento de anticorpos anti-*infliximabe* e diminue a eficácia. Indicações adicionais

booksmedicos.org

incluem psoríase de placa, artrite psoriática, colite ulcerativa, espondilite anquilosante e doença de Crohn. O *infliximabe* é administrado em infusão IV a cada 8 semanas. Podem ocorrer reações no local da infusão, como febre, calafrio, prurido e urticária. Foram relatadas infecções (p. ex., pneumonia, celulite e ativação de tuberculose latente), leucopenia e neutropenia.

## F. Abatacepte

Os linfócitos T necessitam de duas interações para serem ativados: 1) as células que apresentam antígeno (macrófagos ou células B) precisam interagir com o receptor na célula T; e 2) a proteína CD80/CD86 na célula que apresenta antígeno deve interagir com a proteína CD28 na célula T. O *abatacepte* é uma proteína de fusão recombinante que compete com a CD28 pela ligação na proteína CD80/CD86, prevenindo, assim, a ativação completa da célula T. Esse fármaco é indicado para pacientes com AR de moderada a grave que apresentam resposta inadequada aos FARMDs ou inibidores do FNT-$\alpha$. O *abatacepte* é administrado como infusão IV a cada 4 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem cefaleia, infecções respiratórias superiores, nasofaringite e náusea. O uso concomitante com inibidores do FNT-$\alpha$ não é recomendado devido ao aumento do risco de infecções graves.

## G. Rituximabe

Os linfócitos B são derivados da medula óssea e necessários para a eficácia da resposta imune. Contudo, na AR, as células B podem perpetuar o processo inflamatório na sinóvia por 1) ativar os linfócitos T; 2) produzir autoanticorpos e fator reumatoide; 3) produzir citocinas pró-inflamatórias, como o FNT-$\alpha$ e a IL-1. O *rituxumabe* é um anticorpo monoclonal quimérico, murino/humano, projetado geneticamente e direcionado contra o antígeno CD20 encontrado na superfície de linfócitos B normais e malignos, resultando em depleção das células B. Esse fármaco é indicado para uso associado ao *metotrexato* em pacientes com AR de moderada a grave que tiveram respostas inadequadas aos inibidores do FNT-$\alpha$. O *rituximabe* é administrado por infusão IV a cada 16 a 24 semanas. Para diminuir a gravidade das reações à infusão, a *metilprednisolona* é administrada 30 minutos antes de cada infusão de *rituximabe*. Reações à infusão (urticária, hipotensão e angioedema) são as queixas mais comuns e ocorrem geralmente durante a primeira infusão.

## H. Tocilizumabe

O *tocilizumabe* é um anticorpo monoclonal que inibe as ações da interleucina-6 (IL-6), bloqueando o receptor IL-6. O *tocilizumabe* é administrado por infusão IV a cada 4 semanas. Ele pode ser usado em monoterapia ou em associação ao *metotrexato* ou outro FARMD não biológico em pacientes com AR de moderada a grave.

## I. Tofacitinibe

Janus cinases são enzimas intracelulares que modulam a atividade das células imunitárias em resposta à ligação de mediadores inflamatórios na membrana celular. Citocinas, fatores de crescimento, interferonas, interleucinas (ILs) e eritropoietina podem aumentar a atividade da janus

booksmedicos.org

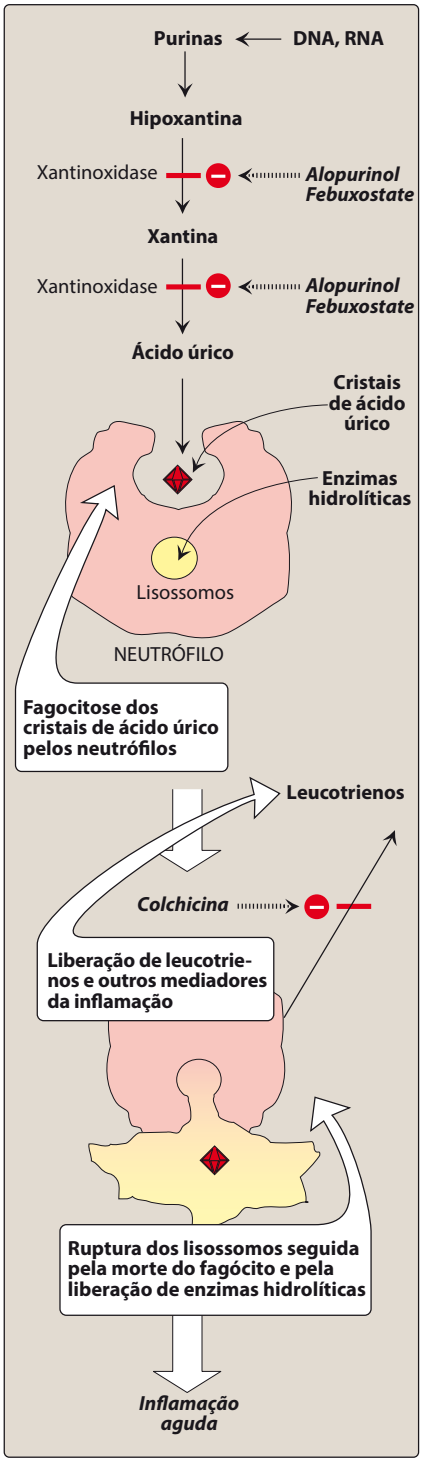



**Figura 36.19**

Papel do ácido úrico na inflamação de gota.

cinase e a ativação do sistema imune. O *tofacitinibe* é um inibidor da janus cinase de uso oral indicado para o tratamento da AR de moderada a grave em pacientes que tiveram resposta inadequada ou são intolerantes ao *metotrexato.* A biotransformação do *tofacitinibe* é mediada primariamente pela CYP3A4; podem ser necessários ajustes de dosagem se o fármaco for usado com inibidores ou indutores potentes dessa isoenzima. A concentração de hemoglobina precisa ser maior do que 9 g/dL para iniciar o *tofacitinibe* e deve ser monitorada durante o tratamento, devido ao risco de anemia. Do mesmo modo, devem ser feitas contagens de linfócitos e neutrófilos antes de iniciar o tratamento e monitoração durante o tratamento. O tratamento com *tofacitinibe* também pode aumentar o risco de malignidades secundárias, infecções oportunistas e disfunções renal ou hepática.

### J. Anacinra

A IL-1 é induzida por estímulos inflamatórios e intermedeia uma variedade de respostas imunológicas, incluindo degradação da cartilagem e estímulo da reabsorção óssea. A *anacinra* é um antagonista do receptor IL-1. O tratamento com *anacinra* leva à redução dos sinais e sintomas da AR de moderada a grave em pacientes que não responderam a um ou mais FARMDs. Esse fármaco está associado à neutropenia e é usado infrequentemente no tratamento da AR.

## VII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR GOTA

A gota é um distúrbio metabólico caracterizado por concentrações elevadas de ácido úrico no sangue (hiperuricemia). A hiperuricemia pode causar depósito de cristais de urato de sódio nos tecidos, especialmente articulações e rins. A hiperuricemia nem sempre leva à gota, mas a gota sempre é precedida pela hiperuricemia. A deposição dos cristais de urato inicia um processo inflamatório envolvendo a infiltração de granulócitos que fagocitam os cristais de urato (Fig. 36.19). A causa da hiperuricemia é um desequilíbrio entre a produção excessiva de ácido úrico e/ou a incapacidade do paciente de excretar por via renal. A maioria das estratégias terapêuticas contra a gota envolve a redução do nível de ácido úrico abaixo do ponto de saturação (6 mg/dL), prevenindo a deposição dos cristais de urato. Isso pode ser alcançado com interferência na síntese de ácido úrico ou no aumento da sua excreção.

### A. Tratamento da gota aguda

Os ataques agudos de gota podem resultar de várias condições, incluindo consumo excessivo de álcool, dieta rica em purinas e doença renal. AINEs, corticosteroides ou *colchicina* são alternativas eficazes para o manejo da artrite por gota aguda. A *indometacina* é considerada o AINE de escolha clássico, embora todos os AINEs possivelmente sejam eficazes em diminuir dor e inflamação. A administração intra-articular de corticosteroides (quando apenas uma ou duas articulações são afetadas) também é apropriada em situações agudas, e o tratamento sistêmico com corticosteroide é indicado para envolvimentos articulares mais disseminados. O paciente é candidato ao tratamento profilático, redutor de uratos, quando tem mais de dois ataques por ano ou sofre de doença renal crônica, cálculo renal ou tofo (depósito de cristais de urato em articulações, ossos, cartilagens ou outra superfície corporal).

booksmedicos.org

## B. Tratamento da gota crônica

O tratamento redutor de uratos para a gota crônica visa diminuir a frequência dos ataques e as complicações da gota. As estratégias de tratamento incluem o uso de inibidores da xantinoxidase para reduzir a síntese de ácido úrico ou o uso de fármacos uricosúricos para aumentar a excreção. Os inibidores da xantinoxidase (*alopurinol* e *febuxostate*) são fármacos redutores de urato de primeira linha. Fármacos uricosúricos (*probenecida*) podem ser usados em pacientes intolerantes aos inibidores da xantinoxidase ou naqueles que não têm uma resposta adequada a esses fármacos. (Nota: no início do tratamento com redutores de urato, pode ocorrer um ataque de gota agudo devido à alteração rápida na concentração sérica de urato. Medicamentos para a prevenção do ataque agudo de gota [dose baixa de *colchicina*, AINEs ou corticosteroides] devem ser iniciados juntamente com o tratamento redutor de urato e continuado por, no mínimo, seis.)

## C. Colchicina

A *colchicina*, um alcaloide vegetal usado no tratamento dos ataques agudos de gota. Ela não é um fármaco uricosúrico nem analgésico, embora alivie a dor provocada por ataques agudos de gota.

1. **Mecanismo de ação:** A *colchicina* se liga à tubulina, uma proteína microtubular, causando despolimerização. Isso desorganiza as funções celulares, como a mobilidade dos granulócitos, reduzindo, assim, sua migração para a área afetada. Além disso, a *colchicina* bloqueia a divisão celular ao se ligar aos fusos mitóticos.

2. **Usos terapêuticos:** A atividade anti-inflamatória da *colchicina* é específica contra a gota, normalmente aliviando a dor da gota aguda dentro de 12 horas. (Nota: a *colchicina* deve ser administrada dentro de 36 horas do início do ataque para ser eficaz.) Os AINEs substituíram amplamente a *colchicina* no tratamento dos ataques de gota aguda por razões de segurança. A *colchicina* também é usada profilaticamente para prevenir ataque agudo de gota em pacientes que iniciam o tratamento para baixar uratos.

3. **Farmacocinética:** A *colchicina* é administrada por via oral e é rapidamente absorvida no TGI. A *colchicina* é reciclada na bile e excretada inalterada nas fezes ou na urina.

4. **Efeitos adversos:** A *colchicina* pode causar náusea, êmese, dor abdominal e diarreia (Fig. 36.20). A administração crônica pode causar miopatia, neutropenia, anemia aplástica e alopecia. A *colchicina* não deve ser usada durante a gestação e deve ser empregada com cautela em pacientes com doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares. Ajustes de dosagem são necessários em pacientes que usam inibidores da CYP3A4, como *claritromicina*, *itraconazol* e inibidores de proteases. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dosagem deve ser diminuída.

## D. Alopurinol

*O alopurinol* é um análogo da purina, inibidor da xantinoxidase. Ele reduz a produção de ácido úrico, inibindo competitivamente as duas últimas etapas da biossíntese do ácido úrico, que são catalisadas pela xantinoxidase (Fig. 36.19).

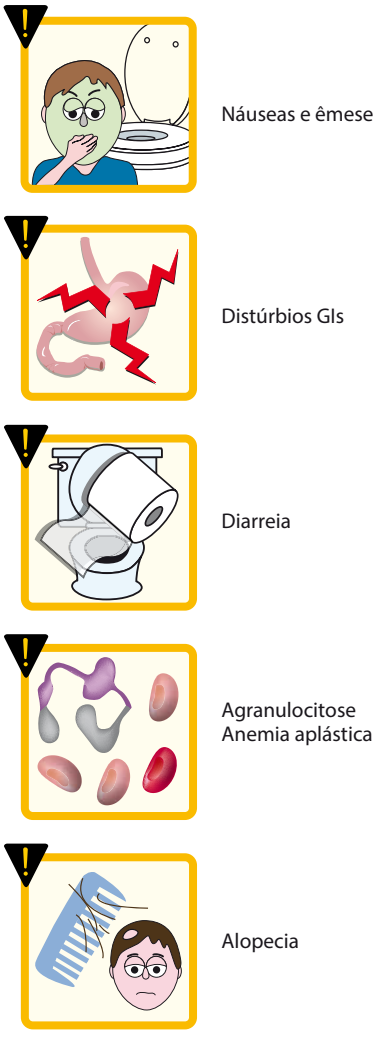



**Figura 36.20**

Alguns efeitos adversos da *colchicina*. GI, gastrintestinal.

booksmedicos.org

1. **Usos terapêuticos:** O *alopurinol* é eficaz em reduzir uratos no tratamento da gota e da hiperuricemia secundária de outras condições, como as associadas a algumas patologias malignas (aquelas nas quais são produzidas grandes quantidades de purinas, particularmente após a quimioterapia) ou doenças renais.

2. **Farmacocinética:** O *alopurinol* é completamente absorvido após a administração oral. O principal metabólito é a aloxantina (oxipurinol), que também é inibidor da xantinoxidase, com meia-vida de 15 a 18 horas. Assim, a inibição da xantinoxidase pode ser mantida com uma única dose diária. O fármaco e seu metabólito ativo são excretados nas fezes e na urina. A dosagem deve ser reduzida se a depuração de creatinina for menor do que 50 mL/min.

3. **Efeitos adversos:** O *alopurinol* é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Reações de hipersensibilidade, especialmente eritemas cutâneos, são os efeitos adversos mais comuns. O risco é maior naqueles pacientes com função renal diminuída. Como os ataques agudos de gota podem ocorrer mais frequentemente durante as primeiras semanas de tratamento, *colchicina*, AINEs ou corticosteroides devem ser administrados ao mesmo tempo. O *alopurinol* interfere na biotransformação da *6-mercaptopurina*, do imunossupressor *azatioprina* e da *teofilina*, exigindo a redução da dosagem desses fármacos.

## E. Febuxostate

O *febuxostate,* um inibidor da xantinoxidase, embora estruturalmente não relacionado com o *alopurinol*, tem as mesmas indicações. Além disso, aplicam-se as mesmas interações com *6-mercaptopurina, azatioprina* e *teofilina*. O perfil de efeitos adversos é similar ao do *alopurinol*, embora o risco de urticária e de reações de hipersensibilidade seja reduzido. O *febuxostate* não tem o mesmo grau de eliminação renal do *alopurinol*; por isso, requer menor ajuste naqueles pacientes com a função renal diminuída.

## F. Probenecida

A *probenecida* é um uricosúrico. Ela é um ácido orgânico fraco que promove a eliminação renal do ácido úrico, inibindo o trocador urato-ânion no túbulo proximal que intermedeia a reabsorção do urato. Em dosagens terapêuticas, ela bloqueia a reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal. A *probenecida* bloqueia a secreção tubular de *penicilina*, sendo utilizada algumas vezes para aumentar a concentração dos antimicrobianos β-lactâmicos. Ela também inibe a secreção de *metotrexato*, *naproxeno*, *cetoprofeno* e *indometacina*. A *probenecida* deve ser evitada se a depuração de creatinina for menor do que 50 mL/min.

## G. Pegloticase

A *pegloticase* é uma forma recombinante da enzima uratoxidase ou uricase. Ela atua convertendo ácido úrico em alantoína, um metabólito hidrossolúvel não tóxico excretado primariamente pelos rins. A *pegloticase* é indicada para pacientes com gota quando falha o tratamento padrão com inibidores da xantinoxidase. Ela é administrada em infusão IV a cada 2 semanas.

booksmedicos.org

| | ENXAQUECA | CEFALEIA EM SALVAS | CEFALEIA TIPO TENSIONAL |
|---|---|---|---|
| **História familiar** | **Sim** | **Não** | **Sim** |
| **Sexo** | **Mais comum em mulheres** | **Mais comum em homens** | **Mais comum em mulheres** |
| **Início** | **Variável** | **Durante o sono** | **Sob tensão** |
| **Localização** | **Normalmente unilateral** | **Atrás ou ao redor de um dos olhos** | **Bilateral ou em faixas ao redor da cabeça** |
| **Caráter e gravidade** | **Pulsátil, latejante** | **Torturante, aguda, constante** | **Difusa, persistente, sensação de compressão** |
| **Duração** | **2 a 72 horas por episódio** | **15 a 90 minutos por episódio** | **30 minutos a 7 dias por episódio** |
| **Sintomas associados** | **Auras visuais, sensibilidade à luz e ruídos, palidez facial, náuseas e êmese** | **Sudorese uni ou bilateral, rubor facial, congestão nasal, lacrimejamento, alterações pupilares** | **Leve intolerância à luz e ruídos, anorexia** |

**Figura 36.21**
Características da enxaqueca, da cefaleia em salvas e da cefaleia tipo tensional.

## VIII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR CEFALEIA

Os tipos de dores de cabeça mais conuns são: enxaqueca (migrânea), cefaleia em salvas e cefaleia tipo tensional. A enxaqueca pode ser diferenciada da cefaleia em salvas e do tipo tensional por suas características mostradas na Figura 36.21. A enxaqueca se apresenta como dor pulsante e latejante. A cefaleia em salvas é torturante, aguda e constante. A cefaleia tipo tensional se apresenta como dor que pressiona, persistente e com sensação de compressão da cabeça. Os pacientes que apresentam enxaquecas graves relatam de 1 a 5 ataques por mês com dor de moderada ou intensa, em geral unilateral. As cefaleias afetam significativamente a qualidade de vida e resultam em consideráveis custos de saúde. O manejo das cefaleias envolve evitar as causas deflagradoras (p. ex., álcool, chocolate e estresse) e realizar tratamentos que interrompem as cefaleias agudas, bem como o tratamento profilático em pacientes com enxaquecas frequentes ou graves (Fig. 36.22).

### A. Tipos de enxaqueca

Existem dois tipos principais de enxaqueca. O primeiro tipo, a enxaqueca sem aura é uma cefaleia grave, unilateral e pulsante, que dura, em geral, de 2 a 72 horas. Essas cefaleias são frequentemente agravadas por atividades físicas e acompanhadas de náusea, êmese, fotofobia (hipersensibilidade à luz) e fonofobia (hipersensibilidade ao som). A maioria dos pacientes com enxaqueca não tem aura. No segundo tipo, a enxaqueca com aura, a cefaleia é precedida de sintomas neurológicos conhecidos como auras, que podem ser visuais ou sensoriais e/ou causar distúrbios da fala ou motores; mais comumente, esses sintomas

**TRIPTANOS**
*Almotriptana*
*Eletriptana*
*Frovatriptana*
*Naratriptana*
*Rizatriptana*
*Sumatriptana*
*Zolmitriptana*

**ERGÔS**
*Di-hidroergotamina*

**AINES**
*Ácido acetilsalicílico*
*Cetorolaco*
*Ibuprofeno*
*Indometacina*
*Naproxeno*

**PROFILÁTICOS**
Anticonvulsivantes
Antidepressivos tricíclicos
β-bloqueadores
Bloqueadores dos canais de cálcio

**Figura 36.22**
Resumo dos fármacos usados para tratar cefaleias tipo enxaqueca.

booksmedicos.org

prodrômicos são visuais (*flashes*, linhas em zigue-zague e ofuscamento), ocorrendo cerca de 20 a 40 minutos antes do início da cefaleia. Em 15% dos pacientes com enxaqueca, cujas cefaleias são precedidas por uma aura, esta permite o diagnóstico. A cefaleia nas enxaquecas com e sem aura é similar. Ambos os tipos de enxaqueca são três vezes mais frequentes em mulheres.

## B. Bases biológicas das enxaquecas

A primeira manifestação da enxaqueca com aura é a depressão alastrante da atividade neuronal acompanhada por redução no fluxo sanguíneo na parte mais posterior do hemisfério cerebral. Essa hipoperfusão alastra-se gradualmente para a região anterior por meio da superfície do córtex para outras áreas contíguas do cérebro. A alteração vascular é acompanhada de mudanças funcionais. A hipoperfusão persiste durante toda a aura e até a fase de cefaleia. Os pacientes que sofrem de enxaqueca sem aura não apresentam a hipoperfusão. Contudo, a dor de ambos os tipos de enxaqueca pode ser devida às vasodilatações arteriais extra e intracranial, que levam à liberação de moléculas neuroativas, como a substância P, a neurocinina A e o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina.

## C. Tratamento sintomático da enxaqueca aguda

Os tratamentos agudos podem ser classificados como não específicos (sintomáticos) ou específicos para enxaqueca. Os tratamentos não específicos incluem analgésicos como os AINEs e antieméticos (p. ex., *proclorperazina*) para controlar a êmese. Os opioides ficam reservados como medicação de último recurso quando outros tratamentos não obtêm sucesso contra ataques intensos de enxaqueca. Os tratamentos específicos de enxaqueca incluem os triptanos e os alcaloides do ergot que são agonistas dos receptores 5-$HT_{1B/1D}$ e 5-$HT_{1D}$, respectivamente. Foi proposto que a ativação dos receptores 5-$HT_1$ por esses fármacos leva à vasoconstrição ou inibe a liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios no nervo trigêmeo, que inerva os vasos sanguíneos craniais.

1. **Triptanos:** Essa classe de fármacos inclui *almotriptana*, *eletriptana*, *frovatriptana*, *naratriptana*, *rizatriptana*, *sumatriptana* e *zolmitriptana*. A *sumatriptana* foi a primeira triptana disponível e é o protótipo da classe. Esses fármacos, de maneira rápida e eficaz, interrompem ou reduzem significativamente a intensidade da enxaqueca em cerca de 70% dos pacientes. Os triptanos são agonistas da serotonina, agindo em um subgrupo de receptores de serotonina encontrado em pequenos nervos periféricos que inervam os vasos intracranianos. A náusea que ocorre com o uso da *di-hidroergotamina* e a vasoconstrição causada pela *ergotamina* (ver a seguir) são muito menos pronunciadas com os triptanos. A *sumatriptana* é administrada por via SC, intranasal ou oral (a *sumatriptana* também está disponível num produto em combinação com *naproxeno*). A *zolmatriptana* está disponível para administração oral e em nebulizador nasal. (Nota: todos os outros fármacos são administrados por via oral.) O início da ação da *sumatriptana* parenteral demora cerca de 20 minutos. Já quando o fármaco é administrado oralmente, o tempo sobe para 1 a 2 horas. A ação desse fármaco tem duração curta, com meia-vida de eliminação de 2 horas. A cefaleia comumente reaparece dentro de 24 a 48 horas

booksmedicos.org

após uma dose única do fármaco, mas, na maioria dos pacientes, uma segunda dose é eficaz para abortá-la. A *frovatriptana* é a triptana de ação mais longa, com meia-vida de mais de 24 horas. As respostas individuais aos triptanos variam, e pode ser necessário testar algumas até que o tratamento seja bem-sucedido. Foram relatados aumento da pressão arterial e outros eventos cardíacos com o uso de triptanos. Portanto, os triptanos não devem ser administrados em pacientes com fatores de risco para doenças coronarianas sem avaliação cardíaca prévia. Outros eventos adversos incluem dor e sensação de pressão no tórax, no pescoço, na garganta e na mandíbula. Tontura e mal-estar também foram observados com o uso de triptanos.

2. **Alcaloides do ergot:** *Ergotamina* e *di-hidroergotamina*, um derivado semissintético da *ergotamina*, são alcaloides do ergot aprovados para o tratamento de enxaquecas. A ação dos alcaloides do ergot é complexa, com habilidade para se ligar aos receptores 5-$HT_1$, receptores $\alpha$ e receptores da dopamina. Os receptores 5-$HT_1$ localizados nos vasos sanguíneos intracraniais são os alvos que causam vasoconstrição com o uso desses fármacos. Atualmente, a *ergotamina* está disponível para uso sublingual e é mais eficaz quando usada nos estágios iniciais da enxaqueca. Também está disponível como comprimido oral ou supositório contendo *ergotamina* e *cafeína*. A *ergotamina* é usada com limites de dosagem diária ou semanal estritos, pois pode causar dependência e cefaleias de rebote. A *di-hidroergotamina* é administrada por via IV ou intranasal e tem eficácia similar à da *sumatriptana.* O uso da *di-hidroergotamina* é limitado aos casos graves de enxaqueca. O efeito adverso comum é a náusea. *Ergotamina* e *di-hidroergotamina* são contraindicadas para pacientes com angina e doença vascular periférica, por serem vasoconstritores significativos.

## D. Profilaxia da enxaqueca

O tratamento preventivo da enxaqueca é indicado quando o paciente tem duas ou mais crises por mês e quando a cefaleia é intensa ou complicada por sinais neurológicos graves. Os $\beta$-bloqueadores são os fármacos de escolha para a profilaxia da enxaqueca (Fig. 36-23). *Propranolol* e outros $\beta$-bloqueadores, como *metoprolol*, *atenolol* e *nadolol*, revelaram-se eficazes. O bloqueador do canal de cálcio *verapamil* é outra opção. Anticonvulsivantes (*divalproex*) e antidepressivos (tricíclicos) também mostraram eficácia em prevenir a enxaqueca. Os antidepressivos são especialmente úteis na profilaxia da enxaqueca em pacientes com depressão como comorbidade.

## E. Fármacos contra a cefaleia tensional e em salvas

O *paracetamol* e o *AAS*, analgésicos como os AINES (naproxeno e ibuprofeno), são usados para alívio sintomático das cefaleias tensionais. *Paracetamol* e/ou *AAS* também podem ser combinados com *cafeína*. (Nota: acredita-se que a *cafeína* aumente a eficácia central do *paracetamol* e do *AAS*.) O *butalbital*, um barbitúrico, em associação ao *paracetamol* ou *AAS* com ou sem cafeína, também é usado em cefaleias tensionais. A inalação de oxigênio a 100% e triptanos (especialmente a *sumatriptana*) são usadas como estratégias abortivas de primeira escolha contra cefaleias em salvas.

booksmedicos.org

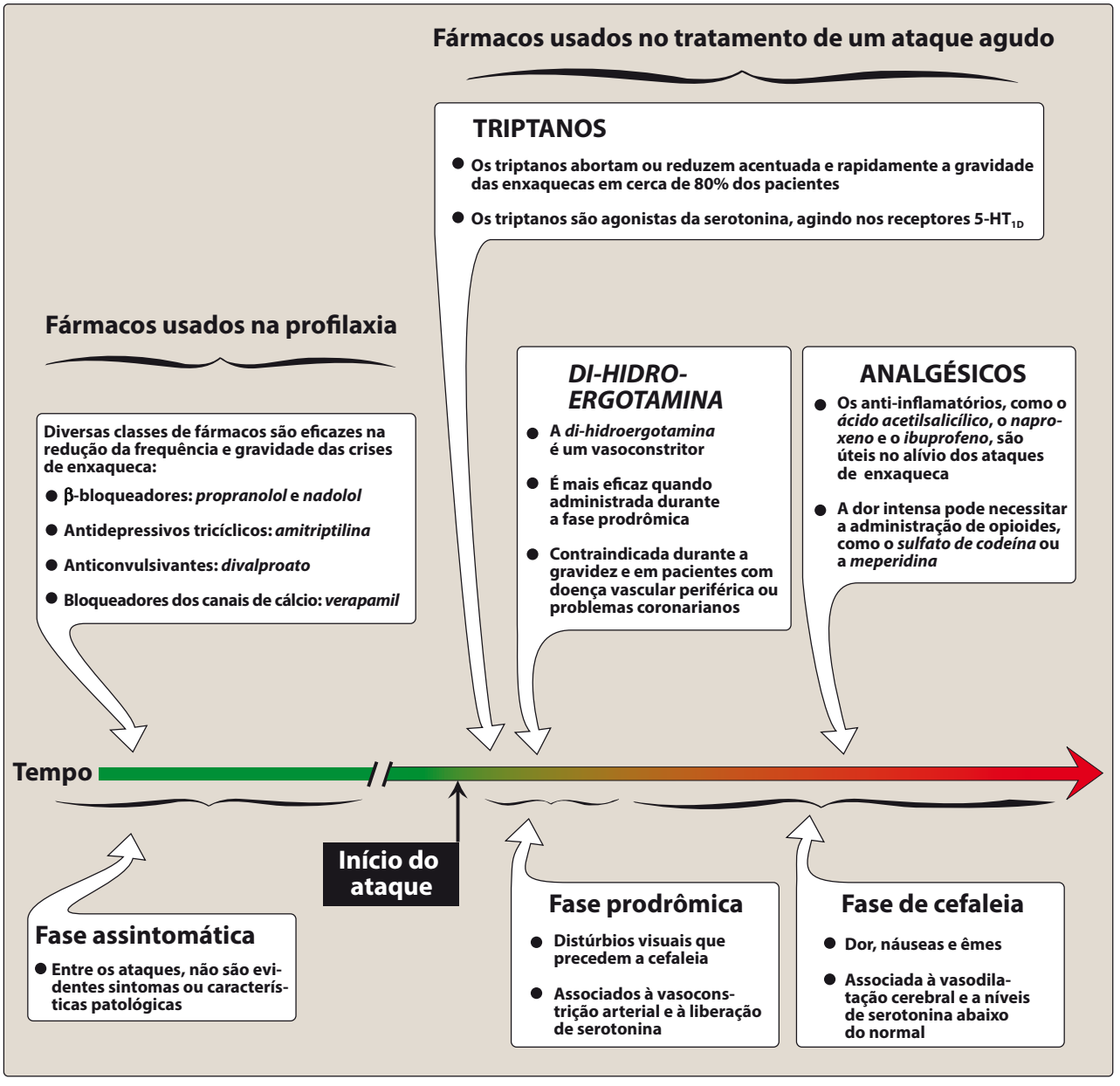



**Figura 36.23**

Fármacos úteis no tratamento e na profilaxia das cefaleias tipo enxaqueca.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

36.1 Após jogar golfe, um homem de 64 anos sente dor musculosquelética de leve a moderada nas costas. Ele tomou *paracetamol*, mas não melhorou. Sua anamnese revela diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, úlcera gástrica (resolvida) e doença arterial coronariana. Qual dos seguintes regimes com AINEs é o mais apropriado para tratar a dor desse paciente?

A. *Celecoxibe*.
B. *Indometacina* e *omeprazol*.
C. *Naproxeno* e *omeprazol*.
D. *Naproxeno*.

Resposta correta = C. Como este paciente tem alto risco de úlceras futuras devido ao histórico de úlcera gástrica, é recomendado um regime que inclui um fármaco mais seletivo para COX-2 ou um inibidor da bomba de prótons. Por isso, a opção D é incorreta. A e B são incorretas porque este paciente tem risco cardiovascular significativo e histórico de doença arterial coronária. O *naproxeno* é considerado um dos AINEs mais seguros em relação a doenças cardiovasculares, embora possa ainda apresentar risco. Dessa forma, C é a opção correta, pois usa o AINE de primeira escolha com a proteção GI do inibidor da bomba de prótons.

36.2 Qual das seguintes opções representa corretamente o mecanismo de ação do *tofacitinibe* no tratamento da AR?

A. Inibidor do FNT-$\alpha$.
B. Inibidor das janus cinases.
C. Bloqueador do receptor de IL-6.
D. Inibidor da di-hidrofolato redutase

Resposta correta = B. O *metotrexato* inibe a di-hidrofolato redutase. O *etanercepte* é um inibidor do FNT-$\alpha$. O *tocilizumabe* é um inibidor do IL-6. *Tofacitinibe* é um inibidor das janus cinases 1 e 3 e, em menor extensão, da 2.

36.3 Um homem de 64 anos apresenta sinais e sintomas de gota aguda. Seu médico deseja tratá-lo de modo a diminuir os sintomas. Qual das seguintes estratégias seria a MENOS provável de melhorar os sintomas de gota e a dor?

A. *Naproxeno*.
B. *Colchicina*.
C. *Probenecida*.
D. *Prednisona*.

Resposta correta = C. *Probenecida* é um fármaco uricosúrico indicado para diminuir a concentração sérica de urato e prevenir o ataque de gota. Ele não é indicado durante ataque agudo, nem deve ser usado antes de o ataque agudo ser resolvido. *Naproxeno*, *colchicina* e *prednisona* são opções de tratamento viáveis que diminuem a dor e a inflamação associadas ao ataque agudo de gota.

36.4 Qual dos seguintes fármacos para cefaleia é contraindicado para pacientes com doença vascular periférica?

A. *Ergotamina.*
B. *AAS.*
C. *Paracetamol.*
D. *Naproxeno*
E. *Ibuprofeno.*

Resposta correta = A. A *ergotamina* é contraindicada em caso de doença vascular periférica, pois é um vasoconstritor significativo.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

UNIDADE VII

Fármacos quimioterápicos

# Princípios do tratamento antimicrobiano

37

Jamie Kisgen

## I. RESUMO

O tratamento antimicrobiano aproveita-se das diferenças bioquímicas que existem entre os microrganismos e os seres humanos. Os fármacos antimicrobianos são eficazes no tratamento das infecções, pois são seletivamente tóxicos; ou seja, eles têm capacidade de lesar ou matar os microrganismos invasores sem prejudicar as células do hospedeiro. Na maioria das situações, a toxicidade seletiva é relativa, em vez de absoluta, exigindo que a concentração do fármaco seja cuidadosamente controlada para atingir o microrganismo enquanto ainda está sendo tolerada pelo hospedeiro.

## II. A ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A escolha do antimicrobiano mais apropriado requer o conhecimento 1) da identificação do microrganismo; 2) da suscetibilidade do organismo com relação a um fármaco em particular; 3) do local da infecção; 4) de fatores do paciente; 5) da segurança do fármaco; e 6) do custo do tratamento. Entretanto, alguns pacientes precisam do tratamento empírico (administração imediata do(s) fármaco(s) antes da identificação bacteriana e dos testes de suscetibilidade).

### A. Identificação do microrganismo infectante

A caracterização do microrganismo é decisiva para selecionar o fármaco apropriado. Uma avaliação rápida da natureza do patógeno às vezes pode ser feita com base na coloração de Gram, que é particularmente útil na identificação da presença e das características morfológicas do microrganismo nos líquidos orgânicos que, em geral, são estéreis (sangue, soro, urina e líquidos cerebrospinal, pleural, sinovial e peritoneal). Entretanto, com frequência é necessário cultivar o microrganismo para chegar a um diagnóstico conclusivo e determinar a suscetibilidade aos antimicrobianos. Assim, é essencial obter uma amostra do microrganismo para cultura antes de iniciar o tratamento. De outra forma, seria inviável diferenciar se uma cultura negativa é devida à ausência de microrganismos, ou se é resultado dos efeitos antimicrobianos do

booksmedicos.org

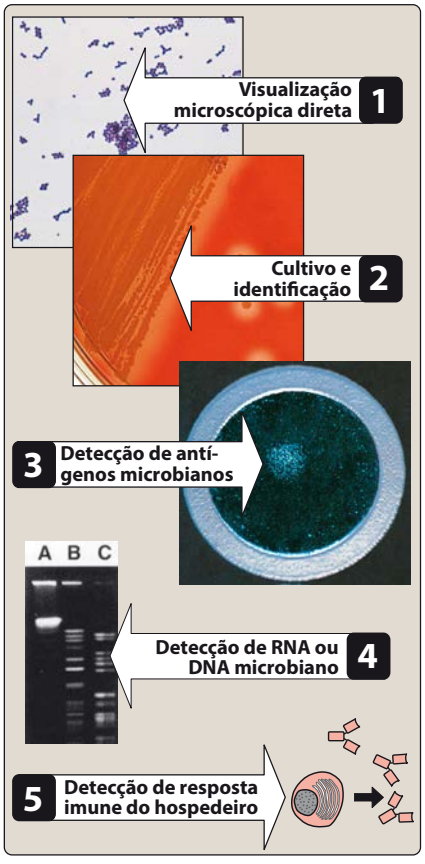



**Figura 37.1**

Algumas técnicas laboratoriais úteis para o diagnóstico de doenças microbianas.

antibacteriano administrado. A identificação definitiva do microrganismo infectante pode exigir outras técnicas laboratoriais, como a detecção de antígenos, DNA ou RNA, ou a detecção de uma resposta inflamatória ou imune do hospedeiro contra o microrganismo (Fig. 37.1).

## B. Tratamento empírico antes da identificação do microrganismo

De modo ideal, o fármaco antimicrobiano usado para tratar a infecção deve ser selecionado depois da identificação do microrganismo e do estabelecimento de sua sensibilidade aos fármacos. Entretanto, no paciente criticamente doente, esse atraso pode ser fatal, e o tratamento imediato e empírico é indicado.

1. **Quando começar o tratamento:** Pacientes agudamente doentes com infecção de origem desconhecida, como um paciente neutropênico (alguém predisposto a infecções devido à redução dos neutrófilos) ou um paciente com meningite (inflamação aguda das membranas que cobrem o cérebro e a medula espinal), por exemplo, exigem tratamento imediato. Se possível, o tratamento deve ser iniciado após a obtenção de amostras para análise laboratorial, mas antes de o resultado da cultura e da sensibilidade estar disponível.

2. **A escolha do fármaco:** A escolha do fármaco, na ausência de informações sobre a suscetibilidade, é influenciada pelo local da infecção e pela anamnese (p. ex., infecções prévias, idade, relato de viagem recente, tratamento antimicrobiano recente, estado imune e o fato de a infecção ter sido adquirida em ambiente comunitário ou hospitalar). Inicialmente, pode ser indicado um fármaco de amplo espectro quando o microrganismo é desconhecido ou se é provável que haja infecções polimicrobianas. A escolha dos fármacos também pode ser orientada pela associação conhecida de microrganismos particulares em um dado ambiente clínico. Por exemplo, é improvável que cocos gram-positivos no líquido cerebrospinal (LCS) de uma criança recém-nascida sejam *Streptococcus pneumoniae*, mas é provável que sejam *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B), que são sensíveis à *benzilpenicilina*. Em contraste, é mais provável que cocos gram-positivos no LCS de um paciente de 40 anos sejam *S. pneumoniae*. Esse microrganismo é, muitas vezes, resistente à *benzilpenicilina* e, em geral, requer o uso de uma dosagem alta de cefalosporina de terceira geração (como a *ceftriaxona*) ou *vancomicina*.

## C. Determinação da suscetibilidade antimicrobiana de microrganismos infecciosos

Depois que um patógeno foi cultivado, a sua suscetibilidade a antimicrobianos específicos serve de orientação na escolha do fármaco. Alguns patógenos, como *Streptococcus pyogenes* e *Neisseria meningitidis*, em geral têm padrões de suscetibilidade previsíveis a certos antimicrobianos. Contudo, a maioria dos bacilos gram-negativos, enterococos e estafilococos com frequência revela padrões imprevisíveis e exige testes de suscetibilidade para determinar o tratamento antimicrobiano apropriado. A concentração inibitória e bactericida mínima de um fármaco pode ser determinada de forma experimental (Fig. 37.2).

1. **Fármacos bacteriostáticos *versus* bactericidas:** Os antimicrobianos são classificados como bacteriostáticos ou bactericidas. Os

booksmedicos.org

fármacos bacteriostáticos inibem o crescimento e a multiplicação da bactéria no soro (ou urina) em concentrações que podem ser alcançadas no paciente, limitando, assim, o agravamento da infecção, enquanto o sistema imune ataca, imobiliza e elimina os patógenos. Se o fármaco é removido antes que o sistema imune tenha eliminado os microrganismos, pode permanecer um número viável de microrganismos para iniciar um segundo ciclo de infecção. Os fármacos bactericidas matam a bactéria nas concentrações séricas do fármaco alcançadas no paciente. Devido à sua ação antimicrobiana mais agressiva, os bactericidas são, em geral, de escolha no paciente gravemente enfermo e imunocomprometido. A Figura 37.3 mostra o experimento laboratorial no qual o crescimento da bactéria é inibido pela adição do bacteriostático. Note que permanecem microrganismos viáveis mesmo na presença do bacteriostático. Ao contrário, a adição de fármaco bactericida mata a bactéria, e o número total de microrganismos viáveis diminui. Embora prática, essa classificação é muito simplista, pois é possível que um antimicrobiano seja bacteriostático para um microrganismo e bactericida para outro. Por exemplo, *linezolida* é bacteriostática contra *Staphylococcus aureus* e enterococos, mas é bactericida contra a maioria das cepas de *S. pneumoniae*.

2. **Concentração inibitória mínima (CIM):** A CIM é a menor concentração que previne o crescimento visível do microrganismo após 24 horas de incubação. Essa é uma medida quantitativa da suscetibilidade *in vitro* e é usada comumente na prática para agilizar o tratamento. A automação computadorizada melhorou a precisão e diminuiu o tempo necessário para obter os resultados de CIM, e é o modo mais comum usado pelos laboratórios clínicos.

3. **Concentração bactericida mínima (CBM):** A CBM é a menor concentração de antibacteriano que resulta em diminuição de 99,9% na contagem de colônias após incubação noturna em caldo de cultura (Fig. 37.2). (Nota: a CBM raramente é avaliada na prática clínica, devido à necessidade de tempo e de equipamentos.)

## D. Efeito do local da infecção no tratamento: a barreira hematencefálica

Níveis adequados de um antimicrobiano devem alcançar o local da infecção para eliminação eficaz do microrganismo invasor. Capilares com variados graus de permeabilidade levam os fármacos aos tecidos corporais. Barreiras naturais para a distribuição dos fármacos são criadas pelas estruturas dos capilares de certos tecidos, como próstata, testículos, humor vítreo do olho e sistema nervoso central (SNC). De significado particular são os capilares no cérebro, que ajudam a criar e manter a barreira hematencefálica. Essa barreira é formada por uma única camada de células endoteliais fundidas por junções estreitadas que impedem a passagem de praticamente todas as moléculas do sangue ao cérebro, exceto aquelas que são lipofílicas e pequenas. A penetração e a concentração de um antibacteriano no LCS são particularmente influenciadas pelos fatores a seguir.

1. **Lipossolubilidade do fármaco:** A lipossolubilidade do fármaco é o principal determinante da sua capacidade de entrar no cérebro. Fármacos lipossolúveis, como o *cloranfenicol* e o *metronidazol*, têm penetração significativa no SNC, ao passo que os antimicrobianos β-lactâmicos, como a *penicilina*, são ionizados no pH

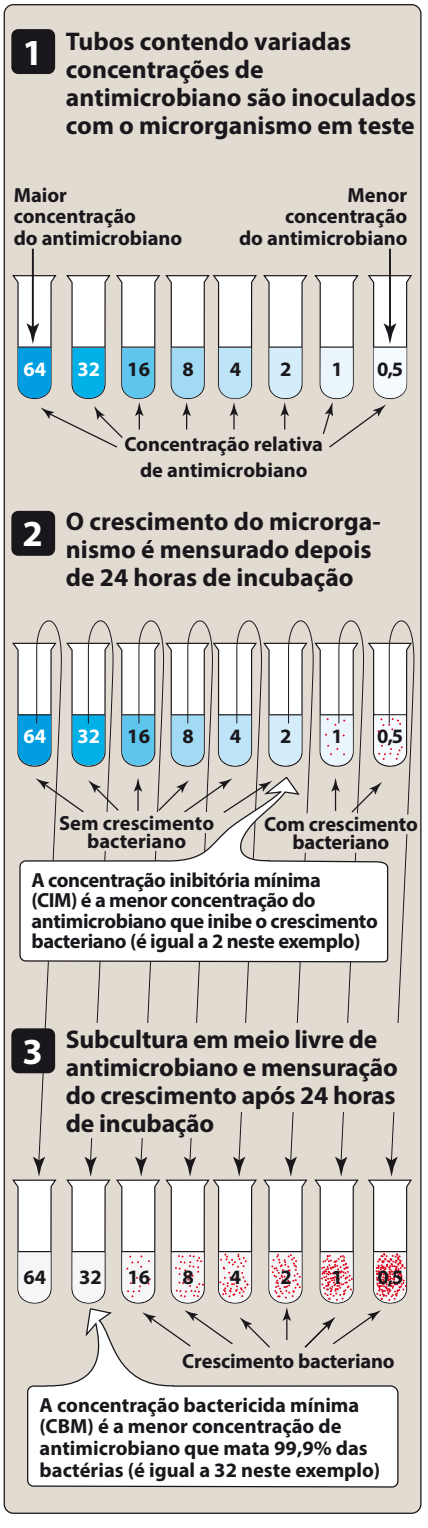



**Figura 37.2**
Determinação da CIM e da CBM de um antimicrobiano.

booksmedicos.org

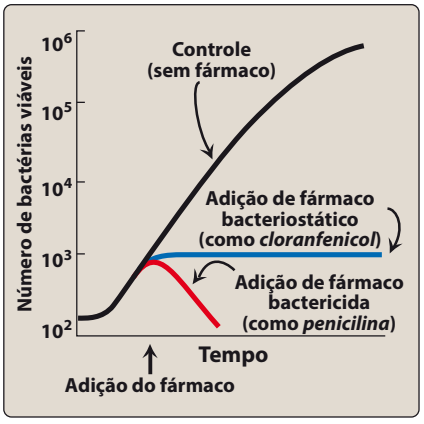



**Figura 37.3**

Efeitos de fármacos bactericida e bacteriostático no crescimento *in vitro* de bactérias.

fisiológico e têm baixa solubilidade em lipídeos. Portanto, eles têm penetração limitada através da barreira hematencefálica intacta em circunstâncias normais. Em infecções como a meningite, em que o cérebro está inflamado, a barreira não funciona com eficácia, e a permeabilidade local aumenta. Alguns antimicrobianos β-lactâmicos podem entrar no LCS em quantidade terapêutica quando as meninges estão inflamadas.

2. **Massa molecular do fármaco:** Um composto com baixa massa molecular tem maior capacidade de atravessar a barreira hematencefálica, e compostos com massa molecular elevada (p. ex., *vancomicina*) penetram escassamente, mesmo na presença de inflamação das meninges.

3. **Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas:** Uma taxa elevada de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas limita a entrada no LCS. Portanto, é a quantidade de fármaco livre (não ligado) no soro, e não a quantidade total de fármaco presente, que é importante para entrar no LCS.

## E. Fatores do paciente

Na escolha do antimicrobiano, deve ser considerada a condição do paciente. Por exemplo, a situação do sistema imune, dos rins, do fígado e da circulação e a idade do paciente devem ser levadas em conta. Na mulher, gestação e amamentação também afetam a escolha do antimicrobiano.

1. **Sistema imune:** A eliminação dos microrganismos infectantes do organismo depende de um sistema imune intacto, e o sistema de defesa do hospedeiro precisa ao afinal eliminar os microrganismos invasores. Alcoolismo, diabetes, infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV), subnutrição, doenças autoimunes, gestação ou idade avançada podem afetar a imunocompetência do paciente, assim como os imunossupressores. Dosagens elevadas de bactericidas ou tempos de tratamento mais longos podem ser necessários para eliminar os microrganismos invasores nesses indivíduos.

2. **Disfunção renal:** Mau funcionamento renal pode causar acúmulo de certos antimicrobianos. O ajuste da dosagem previne o acúmulo do fármaco e também os efeitos adversos. Os níveis de creatinina no soro são usados, com frequência, como índice da função renal para ajuste do regime do fármaco. No entanto, o monitoramento direto dos níveis séricos de alguns antimicrobianos (p. ex., *vancomicina*, aminoglicosídeos) é preferível para identificar os valores máximos e/ou mínimos para prevenir potenciais toxicidades. (Nota: o número de néfrons funcionais diminui com a idade. Assim, pacientes idosos são particularmente vulneráveis ao acúmulo de fármacos eliminados pelos rins.)

3. **Disfunção hepática:** Os antimicrobianos que se concentram ou são eliminados pelo fígado (p. ex., *eritromicina* e *doxiciclina*) devem ser usados com cautela ao tratar pacientes com disfunção hepática.

4. **Má perfusão:** A diminuição da circulação para determinada área anatômica, como os membros inferiores em um diabético, reduz a quantidade de antimicrobiano que alcança tal área e torna a infecção difícil de combater.

booksmedicos.org

5. **Idade:** Os processos de eliminação renal ou hepática são mal desenvolvidos em recém-nascidos, tornando os neonatos particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos do *cloranfenicol* e das sulfonamidas. Crianças jovens não devem ser tratadas com tetraciclinas ou quinolonas, as quais afetam o crescimento ósseo e as articulações, respectivamente. Idosos podem ter redução de função renal ou hepática, o que pode alterar a farmacocinética de certos antimicrobianos.

6. **Gestação e lactação:** Muitos antimicrobianos atravessam a placenta ou chegam ao lactente por meio do leite materno. A Figura 37.4 resume as categorias de uso desses fármacos durante a gestação, conforme o Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Os exemplos listados na Figura 37.4 não incluem todos os fármacos, mas apenas um exemplo de cada categoria. Embora a concentração do antimicrobiano no leite geralmente seja baixa, a quantidade total pode ser suficiente para causar efeitos prejudiciais na criança.

7. **Fatores de risco para microrganismos resistentes a vários fármacos:** Infecções com patógenos multirresistentes necessitam de coberturas antibióticas mais amplas ao iniciar o tratamento empírico. Fatores de risco comuns para infecções por esses patógenos incluem tratamento antimicrobiano nos 90 dias precedentes, hospitalização por mais de 2 dias nos 90 dias precedentes, hospitalização corrente por mais de 5 dias, alta frequência de resistência na comunidade ou na unidade hospitalar local (avaliado pelos antibiogramas do hospital) e doenças ou tratamentos imunossupressores.

### F. Segurança do fármaco

Antimicrobianos, como as penicilinas, estão entre os menos tóxicos de todos os fármacos, pois interferem em um local ou função singular para o crescimento de microrganismos. Outros antimicrobianos (p. ex., *cloranfenicol*) têm ação menos específica e são reservados para o tratamento de infecções ameaçadoras à sobrevivência, devido ao potencial para toxicidade grave no paciente. (Nota: a segurança não se relaciona somente com a natureza inerente do fármaco, mas também com fatores específicos do paciente que podem o predispor à toxicidade.)

### G. Custo do tratamento

Frequentemente, vários fármacos podem apresentar eficácias similares no tratamento de uma infecção, mas variam amplamente no custo. Por exemplo, o tratamento de infecções pelo *S. aureus* resistente à *meticilina* (MRSA) em geral inclui um dos seguintes: *vancomicina*, *clindamicina*, *daptomicina* ou *linezolida*. Embora a escolha do tratamento em geral seja centrada no local da infecção, na gravidade da doença e na capacidade de tomar medicação por via oral, também é importante considerar o custo do medicamento. A Figura 37.5 ilustra o custo relativo dos fármacos comumente usados contra infecções por estafilococos.

| CATEGORIA | DESCRIÇÃO | FÁRMACO |
|---|---|---|
| A | Nenhum risco fetal ou possibilidade remota de lesão fetal | |
| B | Sem estudos controlados mostrando risco humano; estudos em animais sugerem toxicidade potencial | β-Lactâmicos<br>β-Lactâmicos com inibidores<br>Cefalosporinas<br>*Aztreonamo*<br>*Clindamicina*<br>*Eritromicina*<br>*Azitromicina*<br>*Metronidazol*<br>*Nitrofurantoína*<br>Sulfonamidas |
| C | Demonstrada toxicidade fetal em animais; risco humano indefinido | *Cloranfenicol*<br>Fluoroquinolonas<br>*Claritromicina*<br>*Trimetoprima*<br>*Vancomicina*<br>*Gentamicina*<br>*Trimetroprima-sulfametoxazol* |
| D | Risco fetal humano presente, mas os benefícios superam o risco | Tetraciclinas<br>Aminoglicosídeos (exceto *gentamicina*) |
| X | Risco fetal humano presente e não é superado pelos benefícios; contraindicado na gestação | |

**Figura 37.4**

Categorias dos antimicrobianos e risco fetal de acordo com o FDA.

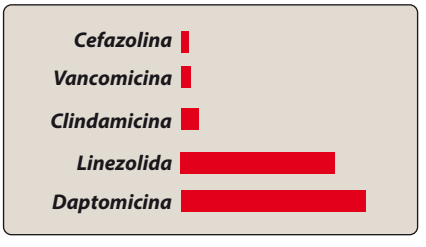



**Figura 37.5**

Custo relativo de alguns fármacos usados no tratamento de *S. aureus*.

## III. VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A via oral de administração é apropriada para infecções leves que podem ser tratadas ambulatorialmente. Além disso, pressões econômicas recomendam a terapia com antimicrobianos orais em todas as infecções, exceto as mais graves. Em pacientes hospitalizados que exigem tratamento intravenoso (IV) inicial, deve-se mudar para fármacos orais logo que possível. Entretanto,

booksmedicos.org

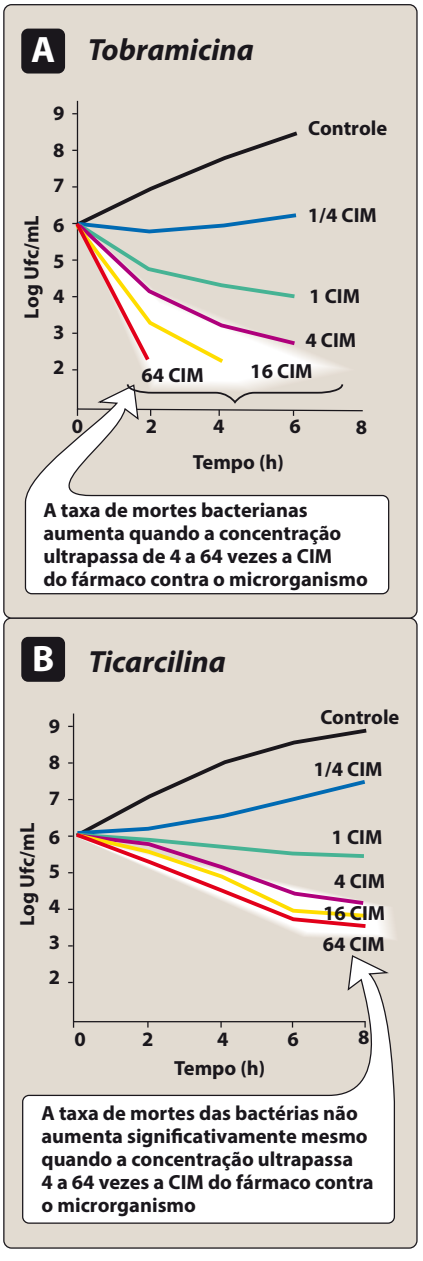



**Figura 37.6**

**A.** Efeito bactericida dose-dependente significativo apresentado pela *tobramicina*. **B.** Efeito bactericida dose-dependente não significativo apresentado pela *ticarcilina.*
Ufc, unidades formadoras de colônias; CIM, concentração inibitória mínima.

alguns antimicrobianos, como a *vancomicina*, os aminoglicosídeos e a *anfotericina B*, são tão mal absorvidos pelo trato gastrintestinal (TGI) que níveis séricos adequados não conseguem ser obtidos por administração oral. A via parenteral é usada para fármacos mal absorvidos no TGI e para o tratamento de pacientes com infecções graves, para os quais é necessário manter concentrações séricas elevadas de antimicrobianos.

## IV. DETERMINANTES DA DOSAGEM RACIONAL

A dosagem racional dos antimicrobianos é fundamentada na sua farmacodinâmica (a relação entre a concentração do fármaco e o efeito antimicrobiano) e nas propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do fármaco). Três propriedades importantes que têm influência significativa na frequência da dosagem são o efeito bactericida concentração-dependente, tempo-dependente e pós-antimicrobiano. Usando essas propriedades para otimizar a dosagem do fármaco, melhora-se o resultado clínico e, possivelmente, diminui-se o desenvolvimento de resistência.

### A. Efeito bactericida concentração-dependente

Certos antimicrobianos, incluindo aminoglicosídeos e *daptomicina*, mostram aumento significativo na taxa de morte bacteriana se a concentração do antimicrobiano supera de 4 a 64 vezes a CIM do fármaco para o microrganismo infectante (Fig. 37.6A). A administração de um antimicrobiano que apresente essa propriedade bactericida concentração-dependente em um único bólus diário, em que alcance picos elevados, favorece a morte rápida dos patógenos infectantes.

### B. Efeito -cida tempo-dependente (concentração-independente)

Em contraste, β-lactâmicos, glicopeptídeos, macrolídeos, *clindamicina* e *linezolida* (não têm efeito -cida Fig. 37.6B). A eficácia clínica desses antimicrobianos é mais bem prevista pela porcentagem de tempo em que a sua concentração sérica permanece acima da CIM. Esse efeito é denominado, às vezes, de concentração-independente ou morte tempo-dependente. Por exemplo, esquemas de dosagem para penicilinas e cefalosporinas que assegurem níveis no sangue acima da CIM por 50% e 60% do tempo, respectivamente, proporcionam a maior eficácia clínica. Por isso podem ser usadas infusões prolongadas (geralmente 3-4 horas) ou contínuas (24 h) em vez de dosificações intermitentes (geralmente, 30 min) para obter tempos longos acima da CIM e matar mais bactérias.

### C. Efeito pós-antimicrobiano

O efeito pós-antimicrobiano (EPA) é a supressão do crescimento microbiano que persiste mesmo depois que os níveis de antimicrobiano caíram abaixo da CIM. Antimicrobianos que exibem EPA longo (p. ex., aminoglicosídeos e fluoroquinolonas) em geral exigem uma única dosificação por dia, particularmente contra bactérias gram-negativas.

## V. ESPECTRO QUIMIOTERAPÊUTICO

Neste livro, as bactérias clinicamente importantes foram organizadas em oito grupos com base na coloração de gram, na morfologia e nas características

booksmedicos.org

bioquímicas ou outras. Elas são representadas numa relação codificada por cores (Fig. 37.7A). A nona seção da lista é denominada "outros" e é usada para representar qualquer microrganismo não incluído em uma das oito categorias. Neste capítulo, a relação é usada para ilustrar o espectro de bactérias contra as quais uma classe particular de antimicrobianos é terapeuticamente eficaz.

### A. Antimicrobianos de espectro estreito

Os antimicrobianos que atuam somente em um grupo único ou limitado de microrganismos são considerados de espectro estreito. Por exemplo, a *isoniazida* é ativa somente contra *Mycobacterium tuberculosis* (Fig. 37.7B).

### B. Antimicrobianos de espectro estendido

Espectro estendido é o termo aplicado aos antimicrobianos que são modificados para serem eficazes contra microrganismos gram-positivos e também contra um número significativo de bactérias gram-negativas. Por exemplo, a *ampicilina* tem um espectro estendido porque atua contra bactérias gram-positivas e algumas gram-negativas (Fig. 37.7C).

### C. Antimicrobianos de amplo espectro

Fármacos como as *tetraciclinas*, fluoroquinolonas e carbapenemos afetam uma ampla variedade de espécies microbianas e são referidos como antimicrobianos de amplo espectro (Fig. 37.7D). A administração de antimicrobianos de amplo espectro pode alterar drasticamente a natureza da flora bacteriana normal e causar superinfecção por microrganismos como o *Clostridium difficile*, cujo crescimento normalmente é limitado pela presença de outros microrganismos.

## VI. ASSOCIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

É recomendável tratar terapeuticamente os pacientes com um fármaco único que seja o mais específico contra o microrganismo infectante. Essa estratégia reduz a possibilidade de superinfecções, diminui a emergência de microrganismos resistentes e minimiza a toxicidade. Contudo, algumas situações exigem a associação de antimicrobianos. Por exemplo, o tratamento da tuberculose se beneficia da associação de fármacos.

### A. Vantagens da associação de antimicrobianos

Certas associações de antimicrobianos, como os β-lactâmicos e os aminoglicosídeos, apresentam sinergismo; ou seja, a associação é mais eficaz do que cada um dos fármacos usados separadamente. Como tal sinergismo entre antimicrobianos é raro, as associações somente são indicadas em situações especiais (p. ex., quando a infecção é de origem desconhecida ou no tratamento da endocardite enterocócica).

### B. Desvantagens da associação de antimicrobianos

Inúmeros antimicrobianos atuam somente quando os microrganismos estão se multiplicando. Assim, a coadministração de um fármaco que cause bacteriostase com um segundo que seja bactericida pode resultar na interferência do primeiro fármaco na ação do segundo. Por exemplo, as bacteriostáticas tetraciclinas podem interferir no efeito bactericida de penicilinas e cefalosporinas. Outra preocupação é o risco da pressão de seleção e o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos por administrar uma associação desnecessária.

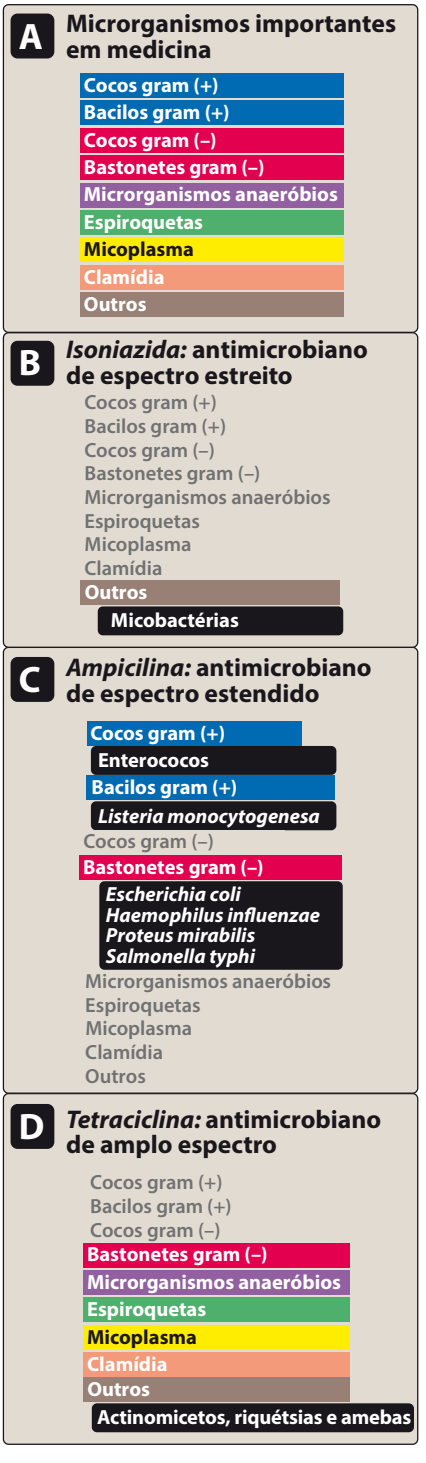



**Figura 37.7**

**A.** Representação codificada por cores dos microrganismos clinicamente importantes. **B.** *Isoniazida*, um antimicrobiano de espectro estreito. **C.** *Ampicilina*, um antimicrobiano de espectro estendido. **D.** *Tetraciclina*, um antimicrobiano de espectro amplo.

booksmedicos.org

## VII. RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS

As bactérias são consideradas resistentes a um antimicrobiano quando seu crescimento não é inibido pela maior concentração do antimicrobiano tolerada pelo hospedeiro. Alguns microrganismos são inerentemente resistentes a um antimicrobiano. Por exemplo, a maioria dos microrganismos gram-negativos é inerentemente resistente à *vancomicina*. Contudo, algumas espécies de microrganismos que são normalmente sensíveis a um antimicrobiano em particular podem desenvolver cepas resistentes, mais virulentas, por meio de mutação espontânea ou resistência adquirida e seleção. Algumas dessas cepas se tornam resistentes a mais de um antimicrobiano.

### A. Alterações genéticas que geram resistência

A resistência adquirida ao antimicrobiano exige um ganho ou uma alteração temporária ou permanente da informação genética bacteriana. A resistência se desenvolve devido à capacidade do DNA de sofrer mutações espontâneas ou de se movimentar de um microrganismo para outro (Fig. 37.8).

### B. Expressão alterada das proteínas na resistência dos microrganismos

A resistência ao fármaco é mediada por uma variedade de mecanismos, como alteração em um receptor ("alvo") do antimicrobiano, diminuição na penetrabilidade do fármaco devido à diminuição de permeabilidade,

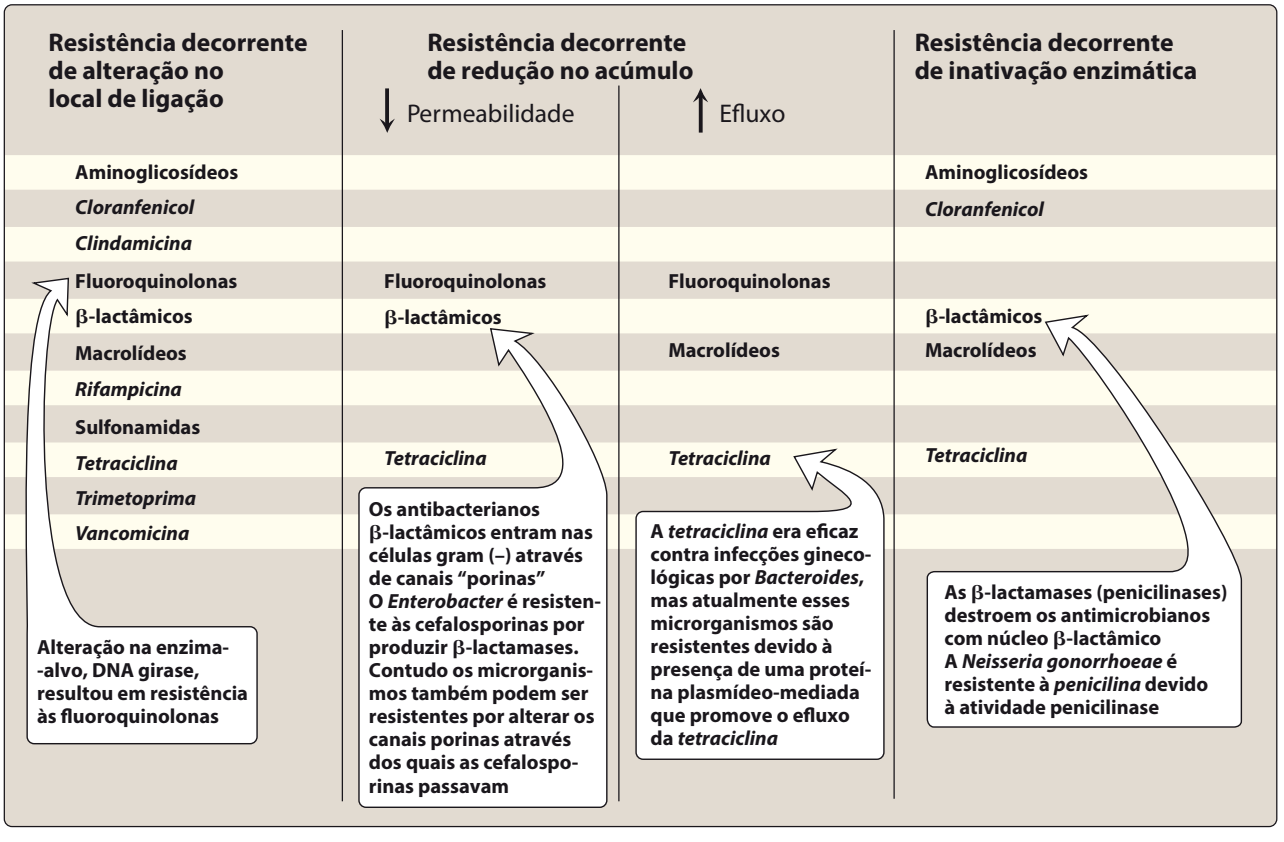



**Figura 37.8**

Alguns mecanismos de resistência aos antimicrobianos.

booksmedicos.org

aumento do efluxo do fármaco ou presença de enzimas inativadoras do antimicrobiano (Fig. 37.8).

1. **Modificação dos alvos de ligação:** A alteração dos alvos do antimicrobiano por meio de mutação pode conferir resistência a um ou mais antimicrobianos relacionados. Por exemplo, a resistência do *S. pneumoniae* aos antimicrobianos β-lactâmicos envolve alterações em uma ou mais das principais proteínas ligadoras de penicilina da bactéria, resultando em baixa ligação do antimicrobiano ao seu alvo.

2. **Diminuição do acúmulo:** Diminuição da captação ou aumento no efluxo do antimicrobiano podem conferir resistência, pois o fármaco é incapaz de alcançar o local de ação em concentração suficiente para lesar ou matar o microrganismo. Por exemplo, os microrganismos gram-negativos podem limitar a penetração de certos fármacos, incluindo os antimicrobianos β-lactâmicos, como resultado da alteração no número e na estrutura das porinas (canais) na membrana externa. A presença de uma bomba de efluxo pode limitar também a concentração do fármaco no microrganismo, como visto com as tetraciclinas.

3. **Inativação enzimática:** A capacidade de destruir ou inativar o antimicrobiano também pode conferir resistência ao microrganismo. Exemplos de enzimas inativadoras de antimicrobiano incluem 1) β-lactamases ("penicilinases"), que inativam hidroliticamente o anel β-lactâmico de penicilinas, cefalosporinas e fármacos relacionados; 2) acetiltransferases que transferem grupo acetila ao antimicrobiano, inativando *cloranfenicol* ou aminoglicosídeos; e 3) esterases que hidrolisam o anel lactona dos macrolídeos.

## VIII. USO PROFILÁTICO DE ANTIMICROBIANOS

Certas situações clínicas, como procedimentos dentários e cirurgias, exigem o uso de antimicrobianos para prevenir as infecções, em vez de combatê-las (Fig. 37.9). Como o uso indiscriminado dos antimicrobianos pode resultar em resistência e superinfecção, o uso profilático é limitado a situações clínicas, nas quais o benefício supera os riscos. A duração da profilaxia deve ser intimamente monitorada, para prevenir o indesejável desenvolvimento de resistência ao antimicrobianos.

## IX. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM ANTIMICROBIANOS

Mesmo que o mecanismo de ação de um antimicrobiano seja seletivamente tóxico contra o microrganismo invasor, isso não garante ausência de efeitos adversos ao hospedeiro. Por exemplo, o fármaco pode produzir resposta alérgica ou ser tóxico por mecanismo não relacionado com a sua atividade antimicrobiana.

### A. Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade ou imunidade aos antimicrobianos ou aos seus metabólitos ocorrem com frequência. Por exemplo, as penicilinas, apesar de sua toxicidade microbiana seletiva quase absoluta, podem causar graves problemas de hipersensibilidade, variando de urticária até choque anafilático. Pacientes com histórico de síndrome de Stevens-Johnson

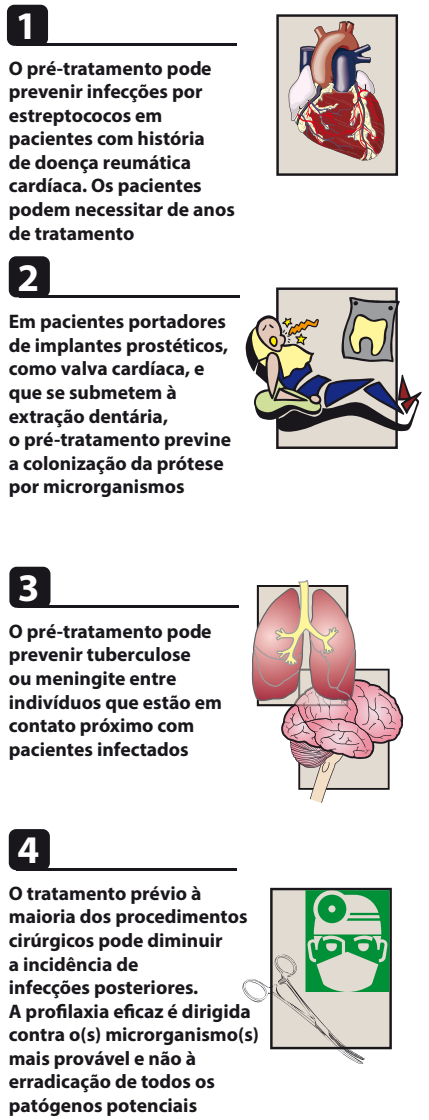



**Figura 37.9**

Algumas situações clínicas nas quais o tratamento profilático com antimicrobianos é indicado.

booksmedicos.org

(SSJ) ou necrólise epidermal tóxica a um antimicrobiano nunca devem ser reexpostos, nem mesmo para a dessensibilização ao antimicrobiano.

### B. Toxicidade direta

Níveis séricos elevados de certos antimicrobianos podem causar toxicidade por afetar diretamente processos celulares do hospedeiro. Por exemplo, os aminoglicosídeos podem causar ototoxicidade, interferindo com as funções de membrana das células ciliadas auditivas.

### C. Superinfecções

O tratamento, particularmente com antimicrobianos de amplo espectro ou com associação de fármacos, pode levar a alterações da microflora normal dos tratos respiratório superior, oral, intestinal e geniturinário, permitindo a proliferação de microrganismos oportunistas, especialmente fungos e bactérias resistentes. Essas infecções em geral exigem tratamentos secundários usando fármacos anti-infecciosos específicos.

## X. LOCAIS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos podem ser classificados de várias formas: 1) por sua estrutura química (p. ex., β-lactâmicos ou aminoglicosídeos); 2) por seu mecanismo de ação (p. ex., inibidores da síntese da parede celular); ou 3) por sua atividade contra tipos particulares de microrganismos (p. ex., bactérias, fungos ou vírus). Os Capítulos 37 a 40 estão organizados pelos mecanismos de ação dos antimicrobianos (Fig. 37.10), e os Capítulos 41 a 45 estão organizados de acordo com o tipo de microrganismo atingido pelo fármaco.

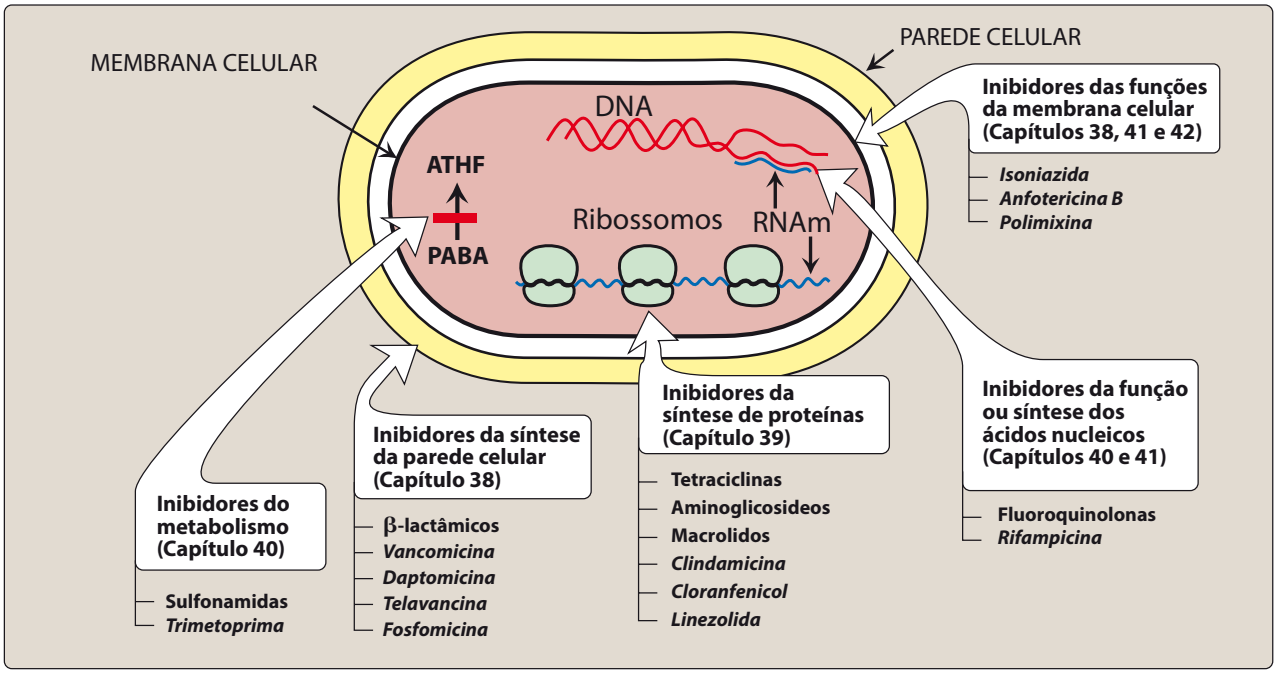



**Figura 37.10**

Classificação de alguns antibacterianos pelo seu local de ação.
ATHF, ácido tetra-hidrofólico; PABA, ácido paraminobenzoico.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

37.1 Uma gestante apresenta-se ao pronto-socorro com febre, frequência e urgência urinária. O diagnóstico é de infecção do trato urinário (ITU). Com base no potencial prejudicial ao feto, qual dos seguintes antimicrobianos deve ser evitado no tratamento da ITU?

A. *Nitrofurantoína*.
B. *Amoxicilina*.
C. *Cefalexina*.
D. *Tobramicina*.

Resposta correta = D. A *tobramicina* (um aminoglicosídeo) é considerada de risco para a gestação na categoria D, devido à possibilidade de dano potencial ao feto. *Nitrofurantoína*, *amoxicilina* (uma penicilina) e *cefalexina* (uma cefalosporina) são consideradas categoria B.

37.2 Qual das seguintes opções descreve o método primário de resistência do *S. pneumoniae* aos β-lactâmicos?

A. Modificação dos alvos de ligação.
B. Diminuição da concentração do fármaco por alteração na permeabilidade.
C. Diminuição da concentração do fármaco por bomba de efluxo.
D. Inativação enzimática.

Resposta correta = A. A resistência do *S. pneumoniae* aos β-lactâmicos envolve alteração em uma ou mais das proteínas ligadoras de penicilina.

37.3 Qual dos seguintes antimicrobianos é considerado de espectro estreito?

A. *Ceftriaxona*.
B. *Ciprofloxacino*.
C. *Isoniazida*.
D. *Imipenem*.

Resposta correta = C. A *isoniazida* só é eficaz contra *M. tuberculosis*, ao passo que *ceftriaxona*, *ciprofloxacino* e *imipenem* são considerados de amplo espectro, devido à sua atividade contra múltiplos tipos de bactérias e ao risco de desenvolver superinfecção.

37.4 Qual dos seguintes antimicrobianos exibe efeito -cida concentração-dependente?

A. *Clindamicina*.
B. *Linezolida*.
C. *Vancomicina*.
D. *Daptomicina*.

Resposta correta = D. *Clindamicina*, *linezolida* e *vancomicina* exibem efeito tempo-dependente, e a *daptomicina* atua melhor na forma concentração-dependente.

37.5 Qual dos seguintes antimicrobianos exibe efeito pós-antimicrobianos prolongado, permitindo dosificação única diária?

A. *Gentamicina*.
B. *Benzilpenicilina*.
C. *Vancomicina*.
D. *Aztreonam*.

Resposta correta = A. Os aminoglicosídeos, incluindo a *gentamicina*, possuem um longo tempo de EPO, especialmente se forem administrados como dosagem elevada a cada 24 horas. *Benzilpenicilina*, *clindamicina* e *vancomicina* têm EPO relativamente curto e requerem dosificação frequente para manter a atividade.

37.6 Um homem de 58 anos e histórico de hepatite C, cirrose e ascite apresenta-se com peritonite bacteriana espontânea. Qual dos seguintes antimicrobianos exige cuidados na monitoração e ajuste de dosagem devido à sua doença hepática?

A. *Benzilpenicilina*.
B. *Tobramicina*.
C. *Eritromicina*.
D. *Vancomicina*.

Resposta correta = C. A *eritromicina* é biotransformada pelo fígado e deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática. *Benzilpenicilina*, *tobramicina* e *vancomicina* são eliminadas primariamente pelos rins.

37.7 Qual dos seguintes antimicrobianos é considerado seguro em recém-nascidos?

A. *Cloranfenicol*.
B. *Sulfametoxazol + trimetoprima*.
C. *Tetraciclina*.
D. *Benzilpenicilina*.

Resposta correta = D. O *cloranfenicol* e as sulfonamidas (*sulfametoxazol*) podem causar efeitos tóxicos em recém-nascidos, devido ao pobre desenvolvimento renal e aos processos de eliminação hepáticos. As tetraciclinas podem ter efeitos no crescimento e no desenvolvimento ósseo e devem ser evitados em recém-nascidos e em crianças jovens. A *benzilpenicilina* é segura e eficaz nesta população.

booksmedicos.org

37.8 Todos os seguintes fatores influenciam a entrada e a concentração de antibacterianos no LCS, EXCETO:

A. Lipossolubilidade do fármaco.
B. CIM do fármaco.
C. Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.
D. Massa molecular do fármaco.

Resposta correta = B. Embora a CIM tenha impacto na eficácia do fármaco contra dada bactéria, ela não afeta a sua penetrabilidade no cérebro. Lipossolubilidade, ligação às proteínas e massa molecular determinam, estas sim, a probabilidade de um fármaco atravessar a barreira hematencefálica e se concentrar no cérebro.

37.9 Um homem de 72 anos apresenta-se com febre, tosse e falta de ar. O raio X torácico revela infiltrado bilateral consistente com pneumonia. A cultura do lavado bronquial revela *Pseudomonas aeruginosa* sensível à *cefepima*. Qual dos seguintes é o melhor esquema de dosificação da *cefepima* com base na sua atividade bactericida tempo-independente?

A. 1 g a cada 6 horas administrado por 30 minutos.
B. 2 g a cada 12 horas administrado por 3 horas.
C. 4 g a cada 24 horas administrado por 30 minutos.
D. 4 g em infusão contínua por 24 horas.

Resposta correta = D. A eficácia clínica da *cefepima* está baseada na porcentagem de tempo no qual a concentração do fármaco permanece acima da CIM. A infusão contínua permite o maior tempo acima da CIM comparada com infusões intermitentes (30 min) ou prolongadas (3-4 horas).

37.10 Qual das seguintes reações adversas a fármacos exclui o paciente de ser reexposto com aquele fármaco no futuro?

A. Prurido e urticária da *benzilpenicilina*.
B. SSJ devida à associação *sulfametoxazol* + *trimetoprima*.
C. Desconforto gastrintestinal por *claritromicina*.
D. Superinfecção por *C. difficile* devido à *moxifloxacina*.

Resposta correta = B. A SSJ é uma reação idiopática grave que pode ser de alto risco à sobrevivência, e pacientes com esse histórico nunca devem ser reexpostos ao fármaco causador. Prurido e urticária são reação comumente relatadas por pacientes que recebem *benzilpenicilina*, mas não ameaçam a vida. O paciente pode ser reexposto se a vantagem exceder os riscos (p. ex., paciente grávida e com sífilis), ou o paciente pode ser reexposto em um procedimento de dessensibilização. Desconforto gástrico é um efeito adverso comum da *claritromicina*, mas não é reação alérgica. A *moxifloxacina* é um antibacteriano de amplo espectro que pode inibir a flora normal do TGI, aumentando o risco de desenvolver superinfecção por *C. difficile*. Esta não é uma reação alérgica, e o paciente pode ser reexposto; contudo, o paciente está sob risco de desenvolver infecção por *C. difficile* novamente.

booksmedicos.org

# Antimicrobianos inibidores da parede celular

# 38

Jamie Kisgen

## I. RESUMO

Alguns antimicrobianos interferem seletivamente na síntese da parede celular bacteriana – uma estrutura que as células dos mamíferos não possuem. A parede celular é composta de um polímero denominado peptidoglicano, que consiste em unidades de glicano unidas umas às outras por ligações peptídicas cruzadas. Os inibidores da síntese de parede celular apresentam eficácia máxima quando os microrganismos estão se proliferando. Eles têm pouco ou nenhum efeito em bactérias que não estejam crescendo e se dividindo. Os membros mais importantes do grupo são os antimicrobianos β-lactâmicos (denominados de acordo com o anel β-lactâmico, que é essencial para sua atividade), *vancomicina* e *daptomicina*. A Figura 38.1 mostra a classificação dos fármacos que afetam a síntese da parede celular.

## II. PENICILINAS

As penicilinas estão entre os fármacos mais amplamente eficazes e também entre os menos tóxicos conhecidos, mas o aumento da resistência limitou o seu uso. Os membros dessa família diferem entre si no substituinte R ligado ao ácido 6-aminopenicilânico (Fig. 38.2). A natureza dessa cadeia lateral afeta o espectro antimicrobiano, a estabilidade no suco gástrico, a hipersensibilidade cruzada e a suscetibilidade às enzimas bacterianas de degradação (β-lactamases).

### A. Mecanismo de ação

As penicilinas interferem na última etapa da síntese da parede bacteriana (transpeptidação ou ligações cruzadas), resultando em exposição

| PENICILINAS |
|---|
| *Amoxicilina* |
| *Ampicilina* |
| *Benzilpenicilina (penicilina G)* |
| *Dicloxacilina* |
| *Fenoximetilpenicilina (penicilina V)* |
| *Nafcilina* |
| *Oxacilina* |
| *Piperacilina* |
| *Ticarcilina* |
| **CEFALOSPORINAS** |
| *Cefaclor* |
| *Cefadroxila* |
| *Cefalexina* |
| *Cefazolina* |
| *Cefdinir* |
| *Cefepima* |
| *Cefixima* |
| *Cefotaxima* |
| *Cefotetana* |
| *Cefoxitina* |
| *Cefprozila* |
| *Ceftarolina* |
| *Ceftazidima* |
| *Ceftibuteno* |
| *Ceftizoxima* |
| *Ceftriaxona* |
| *Cefuroxima* |
| **CARBAPENEMOS** |
| *Doripeném* |
| *Ertapeném* |
| *Imipeném + cilastina* |
| *Meropeném* |
| **MONOBACTAMOS** |
| *Aztreonam* |

**Figura 38.1**

Resumo dos antimicrobianos que afetam a síntese da parede celular. *(Continua)*

booksmedicos.org

| ASSOCIAÇÃO INIBIDOR DA β-LACTAMASE + ANTIBIÓTICO |
|---|
| *Ácido clavulânico + amoxicilina* |
| *Ácido clavulânico + ticarcilina* |
| *Sulbactam + ampicilina* |
| *Tazobactam + piperacilina* |
| **OUTROS ANTIMICROBIANOS** |
| *Colistina* |
| *Daptomicina* |
| *Fosfomicina* |
| *Polimixina B* |
| *Telavancina* |
| *Vancomicina* |

**Figura 38.1** *(Continuação)*

Resumo dos antimicrobianos que afetam a síntese da parede celular.

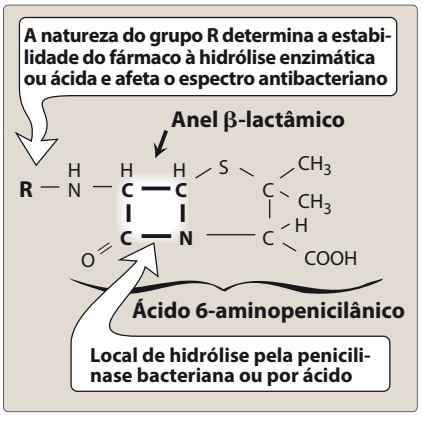



**Figura 38.2**

Estrutura dos antimicrobianos β-lactâmicos.

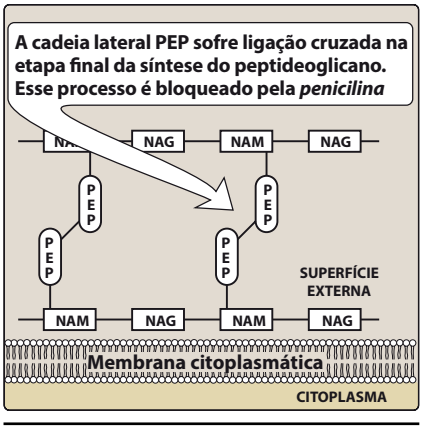



**Figura 38.3**

Parede celular das bactérias gram-positivas.
NAM, ácido N-acetilmurâmico; NAG, N-acetilglicosamina; PEP, peptídeo de ligações cruzadas.

da membrana osmoticamente menos estável. Então pode ocorrer lise celular, seja pela pressão osmótica, seja pela ativação de autolisinas. Esses antibacterianos são bactericidas e atuam de modo tempo-dependente. As penicilinas são eficazes somente contra microrganismos em crescimento rápido, que sintetizem a parede celular de peptidoglicano. Consequentemente, elas são inativas contra microrganismos sem essa estrutura, como micobactérias, protozoários, fungos e vírus.

1. **Proteínas ligadoras de penicilina (PLPs):** As penicilinas inativam também diversas proteínas na membrana celular da bactéria. Essas PLPs são enzimas bacterianas envolvidas na síntese da parede celular e na manutenção das características morfológicas das bactérias. A exposição a esses antimicrobianos pode, portanto, não somente bloquear a síntese da parede celular, mas também levar a alterações morfológicas ou lise das bactérias suscetíveis. O número de PLPs varia conforme o tipo de microrganismo. Alterações em algumas dessas PLPs faz surgir microrganismos resistentes à penicilina. (Nota: o *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina* [MRSA, do inglês *methicilin-resistant S. aureus*] originou-se devido a essa alteração.)

2. **Inibição da transpeptidase:** Algumas PLPs catalisam a formação de ligações cruzadas entre as cadeias de peptidoglicano (Fig. 38.3). As penicilinas inibem a reação catalisada pela transpeptidase, inibindo, assim, a formação das ligações cruzadas essenciais para a integridade da parede celular.

3. **Produção de autolisinas:** Várias bactérias, particularmente os cocos gram-positivos, produzem enzimas degradativas (autolisinas) que participam da remodelagem normal da parede celular bacteriana. Na presença de penicilina, a ação degradativa das autolisinas ocorre na ausência de síntese da parede celular. Assim, o efeito antibacteriano de uma penicilina resulta da inibição da síntese da parede celular e da destruição da parede celular existente pelas autolisinas.

## B. Espectro antibacteriano

O espectro antibacteriano das várias penicilinas é determinado, em parte, pela sua capacidade de atravessar a parede celular de peptidoglicano da bactéria para alcançar as PLPs no espaço periplasmático. Fatores que determinam a suscetibilidade das PLPs a esses antimicrobianos incluem tamanho, carga e hidrofobicidade do antimicrobianos β-lactâmico em particular. Em geral, os microrganismos gram-positivos têm paredes celulares facilmente atravessadas pelas penicilinas e, por isso, na ausência de resistência, eles são suscetíveis a esses fármacos. Os microrganismos gram-negativos têm uma membrana lipopolissacarídea externa, que envolve a parede celular e atua como barreira contra as penicilinas hidrossolúveis. Contudo, as bactérias gram-negativas têm proteínas inseridas na camada lipopolissacarídea que atuam como canais cheios de água (denominados porinas), permitindo a passagem transmembrana.

1. **Penicilinas naturais:** As penicilinas naturais (*benzilpenicilina* [*penicilina G*] e *fenoximetilpenicilina* [*penicillina V*]) são obtidas de fermentações do fungo *Penicillium chrysogenum*. As penicilinas semissintéticas, como *amoxicilina* e *ampicilina* (também conhecidas

booksmedicos.org

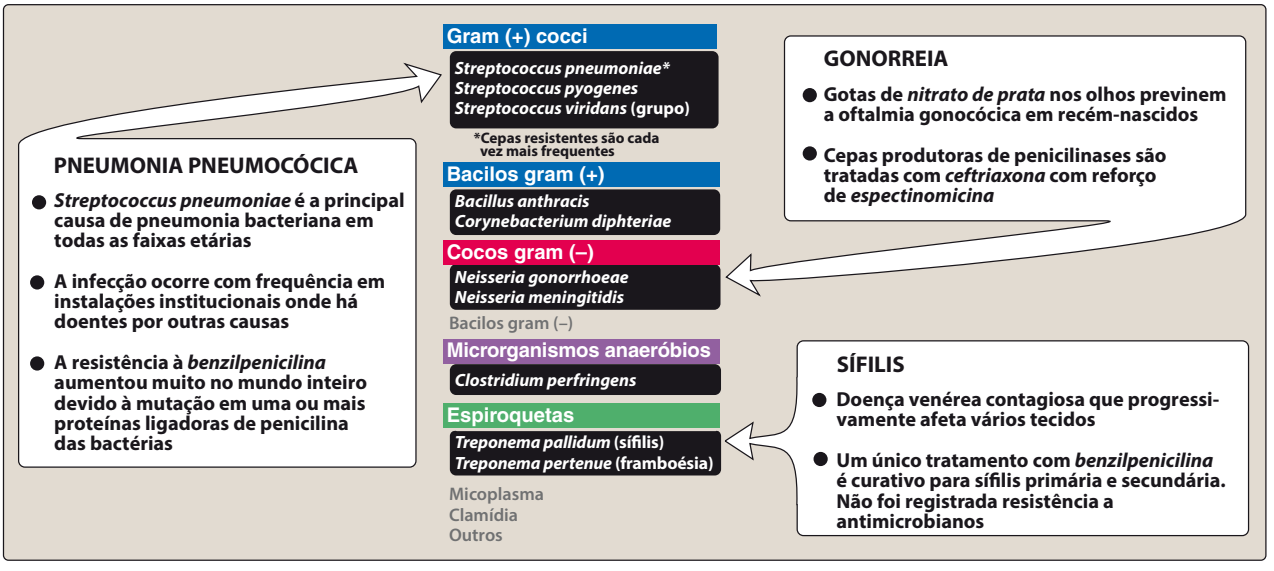



**Figura 38.4**

Aplicações terapêuticas típicas da *benzilpenicilina* (*penicilina G*).

como aminopenicilinas), são criadas fixando-se diferentes grupos R ao núcleo ácido 6-aminopenicilânico. A *benzilpenicilina* é o tratamento básico de infecções causadas por inúmeros cocos gram-positivos e gram-negativos, bacilos gram-positivos e espiroquetas (Fig. 38.4). As penicilinas são suscetíveis à inativação pelas β-lactamases (penicillinases) produzidas pelas bactérias resistentes. Apesar de seu uso generalizado e do aumento da resistência de muitos tipos de bactérias, a *penicilina* continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento de gangrena gasosa (*Clostridium perfringens*) e sífilis (*Treponema pallidum*). A *fenoximetilpenicilina* tem espectro similar ao da *benzilpenicilina*, mas não é usada no tratamento de bacteremias devido à sua escassa absorção. A *fenoximetilpenicilina* é um ácido mais estável do que a *benzilpenicilina.* Com frequência, é empregada por via oral no tratamento de infecções.

2. **Penicilinas antiestafilocócicas:** *Meticilina*, *nafcilina*, *oxacilina* e *dicloxacilina* são penicilinas β-lactamase (penicillinase-resistentes). Seu uso é restrito ao tratamento de infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase, incluindo o *S. aureus* sensível à *meticilina* (MSSA, do inglês *methicilin-susceptible S. aureus*). (Nota: devido à sua toxicidade [nefrite intersticial], a *meticilina* não é usada na clínica, nos EUA, exceto em testes de laboratório para identificar cepas resistentes de MRSAs que, atualmente são uma causa de infecções graves comunitárias e nosocomiais [adquiridas em hospital] e são resistentes à maioria dos antimicrobianos β-lactâmicos disponíveis comercialmente.) As penicilinas penicilinase-resistentes têm atividade mínima ou nula contra infecções gram-negativas.

3. **Penicilinas de espectro estendido:** *Ampicilina* e *amoxicilina* têm um espectro antibacteriano similar ao da *benzilpenicilina*, mas são mais eficazes contra bacilos gram-negativos (Fig. 38.5A). A

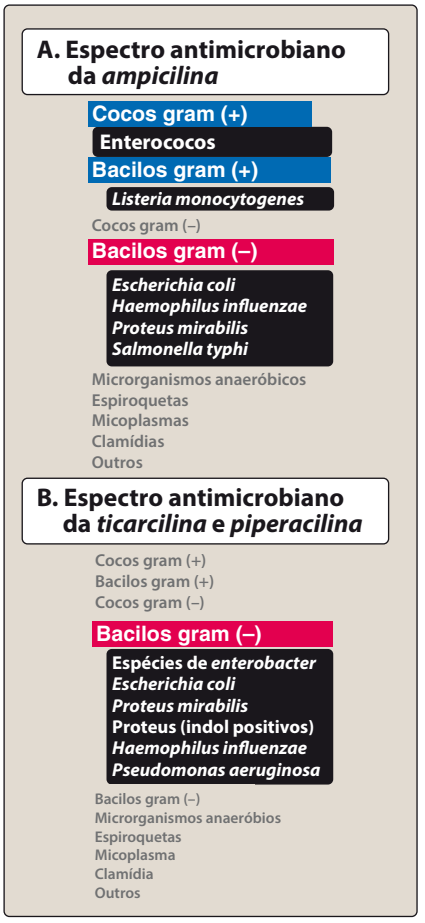



**Figura 38.5**

**A**. Atividade antimicrobiana da *ampicilina*. **B**. Atividade das penicilinas antipseudomonas.

booksmedicos.org

*ampicilina* (com ou sem a adição de *gentamicina*) é o fármaco de escolha contra o bacilo gram-positivo *Listeria monocytogenes* e espécies de enterococos suscetíveis. Essas penicilinas de espectro estendido são usadas amplamente também no tratamento de infecções respiratórias, e a *amoxicilina é* empregada profilaticamente por odontólogos em pacientes de alto risco, para prevenir a endocardite bacteriana. A resistência a esses antimicrobianos é atualmente um problema clínico importante devido à inativação por penicilinase mediada por plasmídeo. (Nota: *Escherichia coli* e *Haemophilus influenzae* são frequentemente resistentes.) A formulação com um inibidor da β-lactamase, como ácido clavulânico ou *sulbactam*, protege a *amoxicilina* ou a *ampicilina*, respectivamente, da hidrólise enzimática e amplia seu espectro antimicrobiano. Por exemplo, sem o inibidor da β-lactamase, o MSSA é resistente à *ampicilina* e à *amoxicilina*.

4. **Penicilinas antipseudomonas:** *Piperacilina* e *ticarcilina* são denominadas penicilinas antipseudomonas devido à sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 38.5B). Esses antimicrobianos estão disponíveis apenas em preparações parenterais. A *piperacilina* é o mais potente deles. Eles são eficazes contra vários bacilos gram-negativos, mas não contra *Klebsiella*, devido à sua penicilinase constitutiva. Formulações de *ticarcilina* ou *piperacilina* com *ácido clavulânico* ou *tazobactam*, respectivamente, estendem o espectro antimicrobiano desses fármacos, incluindo, assim, microrganismos produtores de penicilinase (p. ex. a maioria das espécies de *Enterobacteriaceae* e *Bacteroides*). A Figura 38.6 resume a estabilidade das penicilinas ao ácido ou à ação da penicilinase.

## C. Resistência

Resistência natural às penicilinas ocorre em microrganismos que não possuem parede celular de peptidoglicano (p. ex., *Mycoplasma pneumoniae*) ou que têm paredes celulares impermeáveis a esses fármacos. A aquisição de resistência às penicilinas por β-lactamases mediadas por plasmídeos tornou-se um problema clínico importante. A multiplicação dessas cepas resistentes aumenta a disseminação dos genes de resistência. Obtendo resistência por plasmídeo, a bactéria pode adquirir uma ou mais das propriedades descritas a seguir, permitindo-lhe sobreviver na presença de antimicrobianos β-lactâmicos.

1. **Atividade β-lactamase:** Essa família de enzimas hidrolisa a ligação amida cíclica do anel β-lactâmico, resultando em perda da atividade bactericida (Fig. 38.2). Ela é a principal causa de resistência às penicilinas e é um problema crescente. As β-lactamases são constitutivas, produzidas pelos cromossomos bacterianos ou, com frequência, são adquiridas pela transferência de plasmídeos. Alguns dos antimicrobianos β-lactâmicos são maus substratos para as β-lactamases e resistem à hidrólise, mantendo, assim, a sua atividade contra os microrganismos produtores de β-lactamases. (Nota: certos microrganismos podem ter β-lactamases associadas a cromossomos que são induzidos pelos antimicrobianos β-lactâmicos [p. ex., a segunda e a terceira geração de cefalosporinas].) Os microrganismos gram-positivos secretam as β-lactamases extracelularmente, ao passo que as bactérias gram-negativas inativam os fármacos β-lactâmicos no espaço periplasmático.

booksmedicos.org

2. **Diminuição da permeabilidade ao antimicrobiano:** A diminuição da penetração do antimicrobiano por meio da membrana celular externa da bactéria o impede de alcançar as PLPs-alvo. A presença de uma bomba de efluxo também pode diminuir a quantidade de fármaco dentro da célula (p. ex., *Klebsiella pneumoniae*).

3. **PLPs alteradas:** PLPs modificadas têm menor afinidade pelos antimicrobianos β-lactâmicos, exigindo concentrações impossíveis de alcançar clinicamente para inibir o crescimento bacteriano. Isso explica a resistência dos MRSAs à maioria dos antimicrobianos β-lactâmicos disponíveis comercialmente.

## D. Farmacocinética

1. **Administração:** A via de administração dos antimicrobianos β-lactâmicos é determinada pela estabilidade do fármaco ao suco gástrico e pela gravidade da infecção.

   a. **Vias de administração:** As associações de *ampicilina* com *sulbactam*, *ticarcilina* com *ácido clavulânico*, *piperacilina* com *tazobactam*, e as penicilinas antiestafilocócicas *nafcilina* e *oxacilina* devem ser administradas por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). *Fenoximetilpenicilina*, *amoxicilina* e *dicloxacilina* estão disponíveis apenas como preparações orais. Outros fármacos são eficazes por via oral, IV ou IM (Fig. 38.6). (Nota: a associação de *amoxicilina* com *ácido clavulânico* está disponível apenas como formulação oral, nos EUA.)

   b. **Formas de depósito:** *Benzilpenicilina procaína* e *benzilpenicilina benzatina* são administradas por via IM e servem como formas de depósito. Elas são absorvidas lentamente para a circulação e persistem em níveis baixos durante longo tempo.

2. **Absorção:** A maioria das penicilinas é incompletamente absorvida após administração oral e alcança o intestino em quantidade suficiente para afetar a composição da flora intestinal. O alimento diminui a absorção de todas as penicilinas penicilinase-resistentes, porque, como o tempo de esvaziamento gástrico aumenta, o antimicrobiano é destruído no meio ácido do estômago. Por isso, elas devem ser ingeridas em jejum.

3. **Distribuição:** Os antimicrobianos β-lactâmicos se distribuem bem pelo organismo. Todas as penicilinas atravessam a barreira placentária, mas nenhuma mostrou efeito teratogênico. Contudo, a penetração nos ossos ou no líquido cerebrospinal (LCS) é insuficiente para o tratamento, a menos que esses locais estejam inflamados (Fig. 38.7 e 38.8). (Nota: as meninges inflamadas são mais permeáveis às penicilinas, resultando em aumento da relação do fármaco no LCS comparado com o soro.) Os níveis de penicilina na próstata são insuficientes para serem eficazes contra infecções.

4. **Biotransformação:** O metabolismo dos β-lactâmicos pelo hospedeiro, em geral, é insignificante, mas alguma biotransformação da *benzilpenicilina* pode ocorrer em pacientes com função renal insuficiente.

5. **Excreção:** A via primária de excreção é pelo sistema secretor de ácido orgânico no túbulo renal, bem como por filtração glomerular. Pacientes com função renal insuficiente precisam de ajuste no

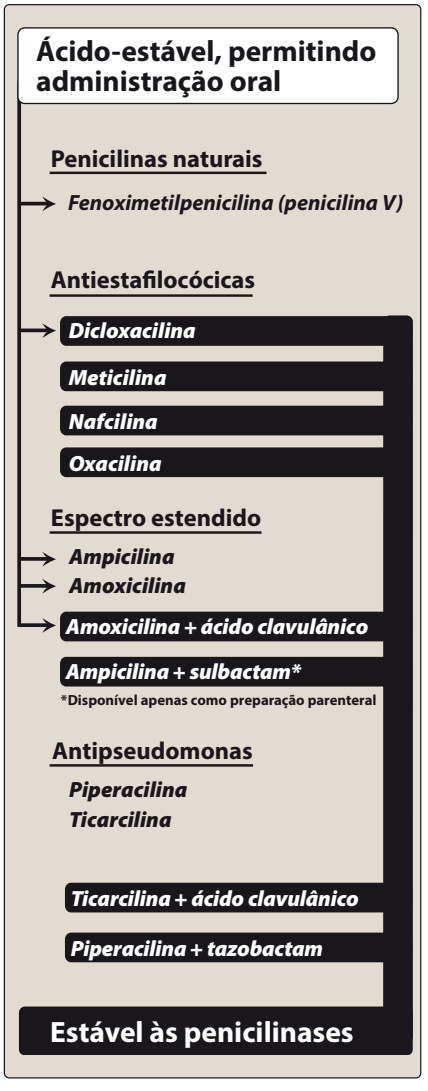



**Figura 38.6**
Estabilidade das penicilinas ao ácido ou à ação das penicilinases.

booksmedicos.org

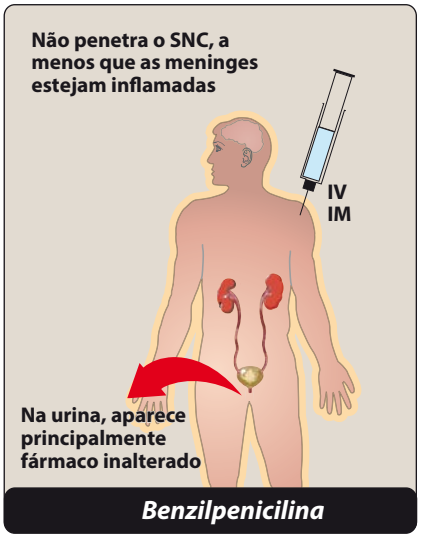



**Figura 38.7**

Administração e destino da *benzilpenicilina*.
SNC, sistema nervoso central; IV, intravenosa; IM, intramuscular.

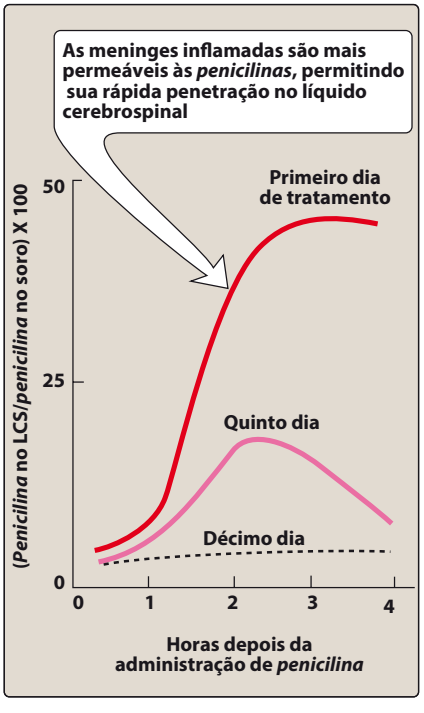



**Figura 38.8**

Aumento da penetração da *penicilina* no LCS durante inflamação.
LCS, líquido cerebrospinal.

regime de doses. *Nafcilina* e *oxacilina* são exceções à regra. Elas são biotransformadas primariamente pelo fígado e não requerem ajuste de dose na insuficiência renal. A *probenecida* inibe a secreção das penicilinas, competindo pela secreção tubular ativa do transportador de ácido orgânico e, assim, pode aumentar os níveis séricos. As penicilinas também são excretadas no leite.

### E. Reações adversas

As penicilinas estão entre os fármacos mais seguros, e os níveis sanguíneos não são monitorados. Contudo, podem ocorrer as reações adversas descritas a seguir (Fig. 38.9).

1. **Hipersensibilidade:** Aproximadamente 5% dos pacientes têm algum tipo de reação, variando de urticária até angioedema (inchaço acentuado de lábios, língua e área periorbital) e anafilaxia. Ocorrem reações alérgicas cruzadas entre os antimicrobianos β-lactâmicos. Para determinar se o tratamento com um β-lactâmico é seguro quando se observa alguma alergia, é essencial obter a anamnese com relação à gravidade de reações prévias.

2. **Diarreia:** A diarreia é um problema comum causado pela ruptura no equilíbrio normal dos microrganismos intestinais. Ela ocorre em maior extensão com os fármacos que são absorvidos incompletamente e têm espectro antibacteriano estendido. Colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* e outros microrganismos pode ocorrer com uso de penicilina.

3. **Nefrite:** Todas as penicilinas, particularmente a *meticilina*, têm potencial de causar nefrite intersticial aguda. (Nota: por isso, a *meticilina* não é mais usada na clínica.)

4. **Neurotoxicidade:** As penicilinas são irritantes ao tecido nervoso e podem provocar convulsões se forem injetadas intratecalmente ou se forem alcançados níveis sanguíneos muito elevados. Pacientes epiléticos estão sob risco maior devido à propriedade das penicilinas de causar inibição gabaérgica.

5. **Toxicidade hematológica:** Diminuição da coagulação pode ser observada com dosagens elevadas de *piperacilina*, *ticarcilina* e *nafcilina* (e, em certa extensão, com *benzilpenicilina*). Citopenias foram associadas com tratamentos com mais de 2 semanas de duração; por isso, deve-se monitorar a contagem sanguínea semanalmente nesses casos.

## III. CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são antimicrobianos β-lactâmicos muito relacionados estrutural e funcionalmente com as penicilinas. A maioria das cefalosporinas é produzida semissinteticamente pelo acréscimo de cadeias laterais ao ácido 7-amino-cefalosporânico. As cefalosporinas têm o mesmo mecanismo de ação das penicilinas e são afetadas pelos mesmos mecanismos de resistência. Contudo, elas tendem a ser mais resistentes a certas β-lactamases do que as penicilinas.

### A. Espectro antibacteriano

As cefalosporinas são classificadas de acordo com as gerações em primeira, segunda, terceira, quarta e avançada, com base principalmente no

booksmedicos.org

padrão de suscetibilidade bacteriana e resistência às β-lactamases (Fig. 38.10). (Nota: as cefalosporinas disponíveis comercialmente são ineficazes contra MRSA, *L. monocytogenes, C. difficile* e os enterococos.)

1. **Primeira geração:** As cefalosporinas de primeira geração atuam como substitutas da *benzilpenicilina*. Elas são resistes à penicilinase do estafilococo (isto é, elas atuam sobre MSSA) e também têm atividade contra *Proteus mirabilis, E. coli* e *K. pneumoniae.*

2. **Segunda geração:** As cefalosporinas de segunda geração apresentam maior atividade contra três microrganismos gram-negativos adicionais: *H. influenzae*, *Enterobacter aerogenes* e algumas espécies de *Neisseria*, e a atividade contra microrganismos positivos é mais fraca. A cobertura antimicrobiana das cefamicinas (*cefotetano* e *cefoxitina*) também inclui anaeróbicos (p. ex., *Bacteroides fragilis*). Elas são as únicas cefalosporinas disponíveis comercialmente com atividade apreciável contra bactérias gram-negativas anaeróbicas. Contudo, nenhuma é um fármaco de primeira escolha, devido à crescente prevalência de resistência do *B. fragilis* aos dois fármacos.

3. **Terceira geração:** Essas cefalosporinas assumiram um papel importante no tratamento das doenças infecciosas. Embora sejam menos potentes do que as cefalosporinas de primeira geração em relação à atividade contra MRSA, as cefalosporinas de terceira geração têm atividade aumentada contra bacilos gram-negativos, incluindo os já mencionados, bem como contra a maioria dos outros microrganismos entéricos, além de *Serratia marcescens*. *Ceftriaxona* e *cefotaxima* tornaram-se os fármacos de escolha no tratamento da meningite. *Ceftazidima* tem atividade contra *P. aeruginosa*; contudo, a resistência é crescente, e o uso deve ser avaliado caso a caso. As cefalosporinas de terceira geração devem ser usadas com cautela, pois são associadas com "lesão colateral" importante, o que significa, essencialmente, a indução e a disseminação da resistência antimicrobiana. (Nota: o uso de fluoroquinolona também está associado com a lesão colateral.)

4. **Quarta geração:** *Cefepima* é classificada como cefalosporina de quarta geração e deve ser administrada por via parenteral. Ela apresenta amplo espectro antibacteriano, com atividade contra estreptococos e estafilococos (mas apenas os que são suscetíveis à *meticilina*). Ela também é eficaz contra microrganismos gram-negativos, como espécies de *Enterobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis e P. aeruginosa.* Ao selecionar um antimicrobiano ativo contra *P. aeruginosa*, os clínicos devem basear-se em antibiogramas locais (teste laboratorial de sensibilidade de uma cepa bacteriana isolada a diferentes antimicrobianos) para orientação.

5. **Geração avançada:** *Ceftarolina* é uma cefalosporina de geração avançada e amplo espectro, administrada por via IV como um pró-fármaco, a *ceftarolina fosamila*. Ela é o único antimicrobiano disponível comercialmente nos EUA ativo contra MRSA e é indicada para o tratamento de infecções complicadas da pele e sua estrutura, e pneumonias adquiridas na comunidade. A estrutura singular da *ceftarolina* permite que se fixe na PLP2a encontrada nos MRSA e na PLP2x presente no *Streptococcus pneumoniae*. Além do amplo espectro de atividade gram-positiva, tem também atividade gram-negativa similar à da *ceftriaxona* e das cefalosporina de terceira

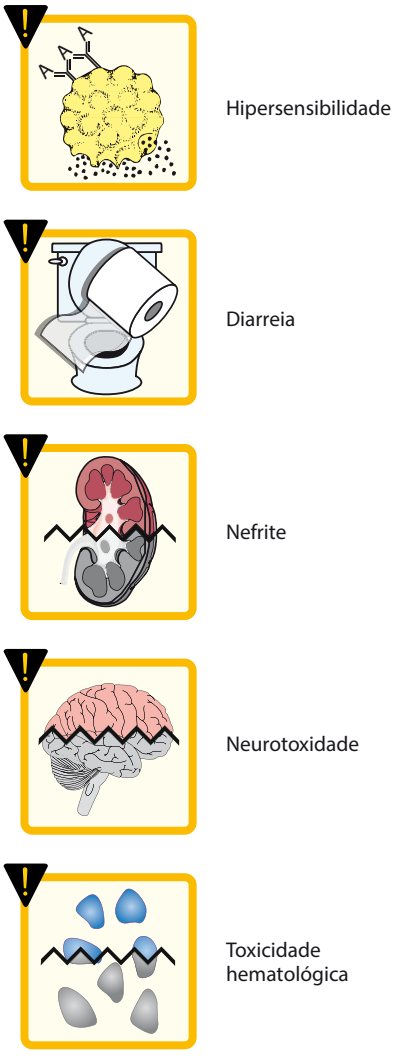



**Figura 38.9**
Resumo dos efeitos adversos da *penicilina*.

booksmedicos.org

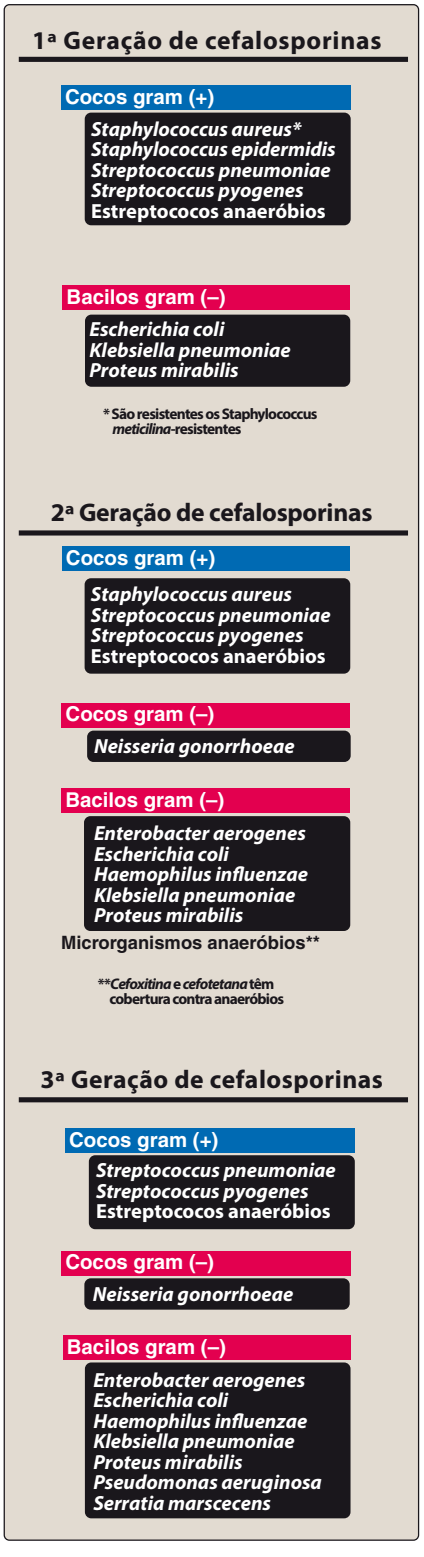



**Figura 38.10**

Resumo das aplicações terapêuticas das cefalosporinas.

geração. Lacunas importantes na cobertura incluem *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* produtoras de β-lactamase de espectro estendido (β-LEE) e *Acinetobacter baumannii*. O regime de duas dosificações diárias limita também o uso fora do ambiente hospitalar.

### B. Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana às cefalosporinas são essencialmente os mesmos descritos para as penicilinas. (Nota: embora não sejam suscetíveis à hidrólise pelas penicilinases estafilocócicas, as cefalosporinas podem ser suscetíveis à β-LEE. Microrganismos como *E. coli* e *K. pneumoniae* são particularmente associados com β-LEE.)

### C. Farmacocinética

1. **Administração:** Várias das cefalosporinas precisam ser administradas por via IV ou IM (Fig. 38.11) devido à sua escassa absorção oral. As exceções são apresentadas na Figura 38.12.

2. **Distribuição:** Todas as cefalosporinas se distribuem bem nos líquidos corporais. Contudo, níveis terapêuticos adequados no LCS, independentemente de inflamação, são alcançados apenas com poucas cefalosporinas. Por exemplo, *ceftriaxona* ou *cefotaxima* são eficazes no tratamento da meningite neonatal e da infância causada por *H. influenzae*. A *cefazolina* é usada comumente em dose simples profilática antes das cirurgias devido à sua meia-vida de 1,8 hora e à sua atividade contra *S. aureus*, produtor de penicilinase. A *cefazolina* é eficaz para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgias ortopédicas, por sua propriedade de entrar nos ossos. Todas as cefalosporinas atravessam a placenta.

3. **Eliminação:** As cefalosporinas são eliminadas por meio de secreção tubular e/ou filtração glomerular (Fig. 38.11). Portanto, as doses precisam ser ajustadas no caso de disfunção renal para evitar acúmulo e toxicidade. A *ceftriaxona* é uma exceção, pois é excretada por meio da bile pelas fezes e, portanto, empregada com frequência em pacientes com insuficiência renal.

### D. Efeitos adversos

Como as penicilinas, as cefalosporinas são geralmente bem toleradas. Contudo, as reações alérgicas são um problema. Pacientes que tiveram resposta anafilática, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidermal tóxica a penicilinas não devem receber cefalosporinas. As cefalosporinas devem ser evitadas ou usadas com cautela em pessoas com alergia a penicilina. Dados atuais sugerem que a reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é ao redor de 3 a 5% e é determinada pela semelhança da cadeia lateral, e não pela estrutura β-lactâmica. A maior taxa de alergias cruzadas é entre as penicilinas e as cefalosporinas de primeira geração.

## IV. OUTROS ANTIMICROBIANOS β-LACTÂMICOS

### A. Carbapenemos

Os carbapenemos são antimicrobianos β-lactâmicos sintéticos cuja estrutura difere das penicilinas, porque o átomo de enxofre do anel

booksmedicos.org

tiazolidínico (Fig. 38.2) foi externalizado e substituído por carbono (Fig. 38.13). *Imipeném*, *meropeném*, *doripeném* e *ertapeném* são os fármacos desse grupo disponíveis atualmente. O *imipeném* é composto com *cilastatina* para protegê-lo da biotransformação pela desidropeptidase renal.

1. **Espectro antibacteriano:** O *imipeném* resiste à hidrólise pela maioria das β-lactamases, mas não pelas metalo-β-lactamases. Esse fármaco tem papel no tratamento empírico devido à sua atividade contra microrganismos produtores de β-lactamase gram-positivos e gram-negativos, anaeróbicos e *P. aeruginosa* (embora outras cepas de pseudomonas sejam resistentes e haja relatos de que cepas resistentes de *P. aeruginosa* aparecem durante o tratamento). O *meropeném* e o *doripeném* têm atividade antibacteriana similar à do *imipeném* (Fig. 38.14). Diferentemente dos outros carbapenemos, o *ertapeném* não cobre *P. aeruginosa*, espécies de *Enterococcus* e espécies de *Acinetobacter*.

2. **Farmacocinética:** *Imipeném* + *cilastina* e *meropeném* são administrados por via IV e penetram bem nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCS quando as meninges estão inflamadas. O *meropeném* alcança níveis terapêuticos na meningite bacteriana mesmo sem inflamação. Eles são excretados por filtração glomerular. O *imipeném* sofre clivagem pela desidropeptidase existente no bordo em escova do túbulo renal proximal. Essa enzima forma

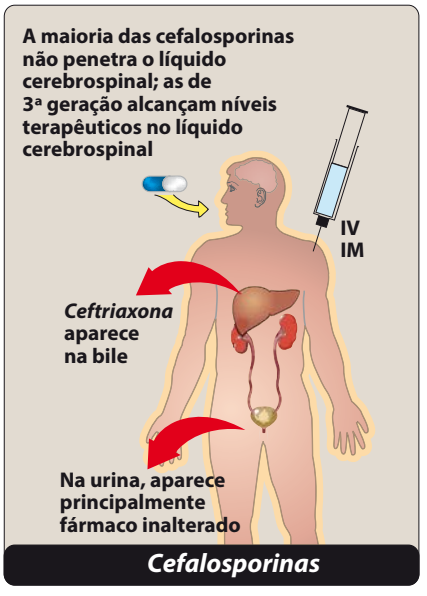



**Figura 38.11**

Administração e destino das cefalosporinas.
LCS, líquido cerebrospinal.

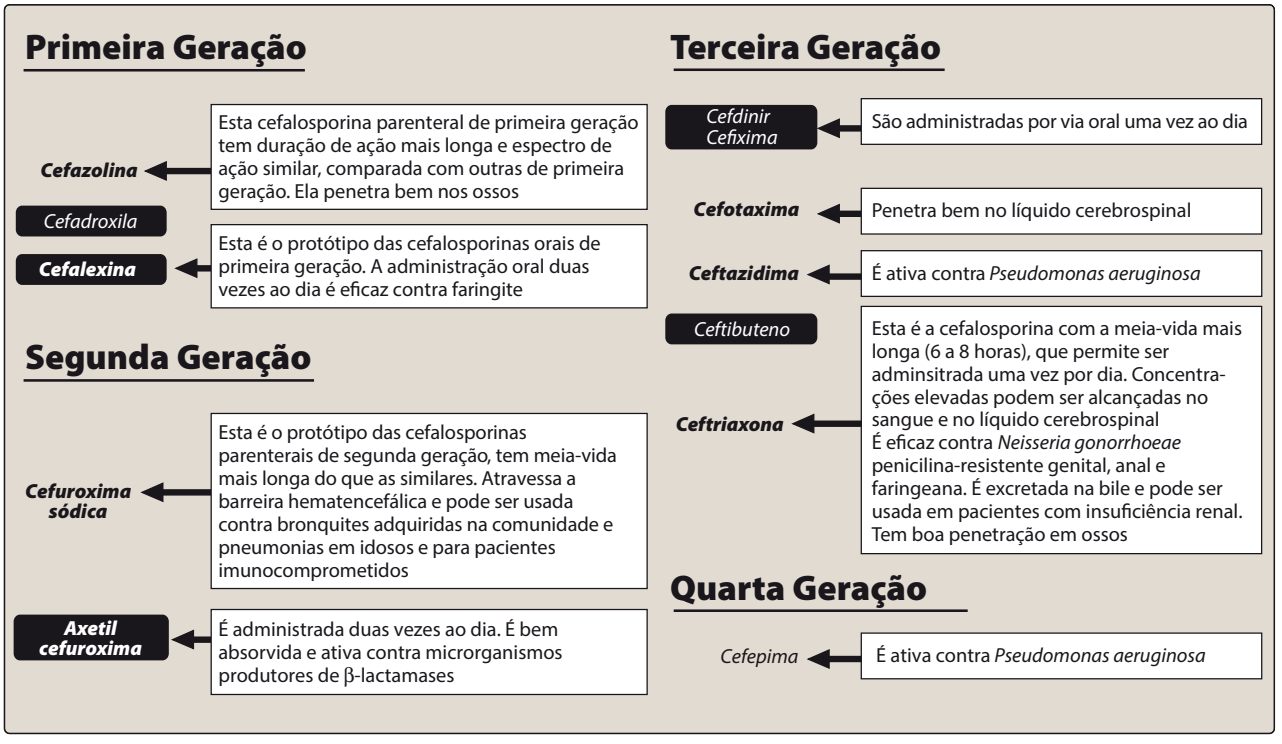



**Figura 38.12**

Vantagens terapêuticas de algumas cefalosporinas clinicamente úteis. (Nota: as cefalosporinas que podem ser administradas por via oral são apresentadas em letra branca sobre fundo preto. Medicamentos mais utilizados estão identificados em negrito.)

booksmedicos.org

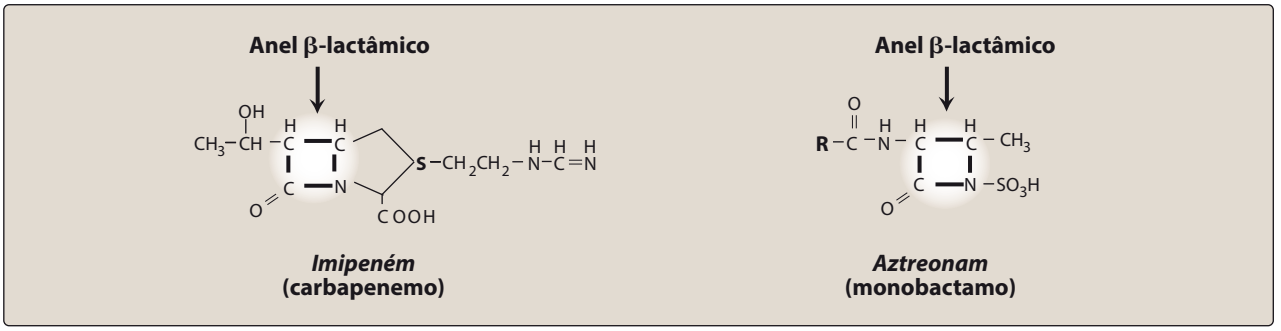



**Figura 38.13**
Aspectos estruturais do *imipeném* e do *aztreonam*.




**Figura 38.14**
Espectro antimicrobiano do *imipeném*.

um metabólito inativo que é potencialmente nefrotóxico. A associação de *imipeném* e *cilastatina* protege o fármaco e, assim, evita a formação do metabólito tóxico. Os outros carbapenemos não necessitam da coadministração de *cilastatina.* O *ertapeném* pode ser administrado pelas vias IM ou IV uma vez ao dia. (Nota: as dosagens desses fármacos precisam ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal.)

3. **Efeitos adversos:** *Imipeném* + *cilastatina* podem causar náusea, êmese e diarreia. Eosinofilia e neutropenia são menos comuns do que com outros β-lactâmicos. Níveis elevados de *imipeném* podem provocar convulsões, o que é menos provável com os demais carbapenemos.

### B. Monobactamos

Os monobactamos, que também desorganizam a síntese da parede celular bacteriana, são singulares, pois o anel β-lactâmico não está fundido com outro anel (Fig. 38.13). O *aztreonam*, que é o único monobactamo disponível comercialmente, tem atividade antimicrobiana, principalmente contra patógenos gram-negativos, incluindo as *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa.* Ele não tem atividade contra gram-positivos e anaeróbios. O *aztreonam* é resistente à ação da maioria das β-lactamases, com exceção das β-LEE. Ele é administrado por via IV ou IM e pode se acumular no paciente com insuficiência renal. O *aztreonam* é relativamente não tóxico, mas pode causar flebite, erupções cutâneas e, ocasionalmente, testes de função hepática anormais. Ele tem baixo potencial imunogênico e apresenta escassa reatividade cruzada com anticorpos induzidos por outros β-lactâmicos. Assim, esse fármaco pode ser uma alternativa segura no tratamento de pacientes alérgicos a penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemos.

## V. INIBIDORES DA β-LACTAMASE

A hidrólise do anel β-lactâmico, seja por hidrólise enzimática com β-lactamase ou por ácidos, destrói a atividade antimicrobiana do fármaco β-lactâmico. Inibidores da β-lactamase, como *ácido clavulânico*, *sulbactam* e

booksmedicos.org

*tazobactam*, contêm um anel β-lactâmico, mas por si não têm atividade antibacteriana significativa nem causam algum efeito adverso significativo. Ao contrário, ligam-se às β-lactamases e as inativam, protegendo, assim, os antimicrobianos que normalmente seriam substratos dessas enzimas. Por isso, os inibidores das β-lactamases são formulados em associação com os antimicrobianos suscetíveis à β-lactamase. Por exemplo, a Figura 38.15 mostra o efeito do *ácido clavulânico* e da *amoxicilina* no crescimento de *E. coli* produtora de β-lactamase. (Nota: o *ácido clavulânico* sozinho é praticamente isento de atividade antibacteriana.)

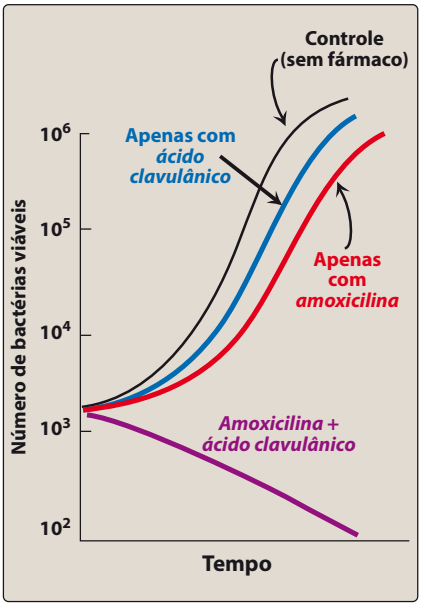



**Figura 38.15**

O crescimento *in vitro* da *E. coli* na presença de *amoxicilina* com e sem *ácido clavulânico*.

## VI. VANCOMICINA

A *vancomicina* é um glicopeptídeo tricíclico que se tornou importante no tratamento de infecções ameaçadoras à sobrevivência por MRSA e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à *meticilina* (MRSE, do inglês *methicilin-resistant S. epidermidis*), bem como infecções por enterococos (Fig. 38.16). Com o aparecimento de cepas resistentes, é importante retardar o aumento de bactérias resistentes à *vancomicina* (p. ex., *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*), restringindo o uso da *vancomicina* para o tratamento das infecções graves causadas por microrganismos gram-positivos resistentes aos β-lactâmico ou para pacientes com infecções gram-positivas que tenham grave alergia aos β-lactâmicos. A *vancomicina* por via IV é usada em pacientes com prótese de válvulas cardíacas e em pacientes que serão submetidos à implantação de próteses, especialmente em hospitais onde há elevada incidência de MRSA e MRSE. As concentrações séricas (vales) são medidas comumente para monitorar e ajustar a dosagem quanto à segurança e à eficácia. A *vancomicina* não é absorvida após administração oral; seu uso em formulações orais é limitado ao tratamento de colite grave causada por *C. difficile* e devido ao uso de antimicrobiano.

## VII. DAPTOMICINA

A *daptomicina* é um antimicrobiano lipopeptídeo cíclico, bactericida concentração-dependente, e é alternativa a outros antimicrobianos, como a *linezolida* e a *quinupristina/dalfopristina*, para o tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos resistentes, incluindo os MRSAs e os enterococos resistentes à *vancomicina* (VREs, do inglês *vancomicin-resistant enterococci*) (Fig. 38.17). A *daptomicina* é indicada no tratamento de infecções complicadas na pele e na estrutura da pele e de bacteremias causadas por *S. aureus*, incluindo aquelas com endocardite infecciosa do lado direito. A eficácia do tratamento com *daptomicina* na endocardite do lado esquerdo não foi demonstrada. Além disso, a *daptomicina* é inativada pelos surfactantes pulmonares; por isso, **nunca** deve ser usada no tratamento de pneumonias.




**Figura 38.16**

Espectro antimicrobiano da *vancomicina*.

## VIII. TELAVANCINA

*Telavancina* é um antibacteriano bactericida concentração-dependente, lipoglicopeptídeo semissintético derivado da *vancomicina*. Como a *vancomicina*, a *telavancina* inibe a síntese da parede celular bacteriana. Além disso, a *telavancina* tem mecanismo adicional similar ao da *daptomicina*, que envolve a ruptura da membrana celular da bactéria, devido à presença de uma cadeia

booksmedicos.org

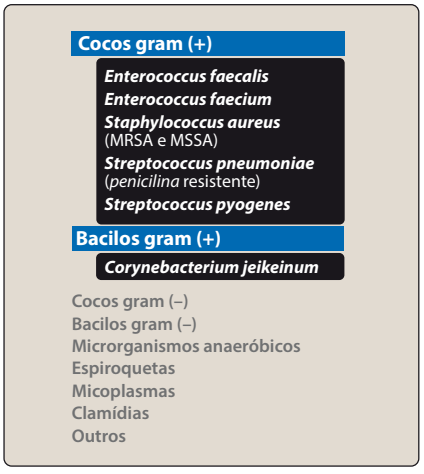



**Figura 38.17**

Espectro antimicrobiano da *daptomicina*.
MRSA, do inglês *methicillin resistant S. aureus*; MSSA, do inglês *methicillin susceptible S. aureus*.

lateral lipofílica. Constitui-se em uma alternativa para *vancomicina, daptomicina* e *linezolida* no tratamento de infecções complicadas na pele e nas estruturas cutâneas, causadas por microrganismos gram-positivos resistentes (incluindo MRSA). Ela também é a última escolha contra pneumonias bacterianas adquiridas em hospital associadas a ventilador mecânico, quando os tratamento alternativos não são adequados. O uso da *telavancina* na prática clínica é limitado pelos efeitos adversos significativos (p. ex., insuficiência renal), interação com análises laboratoriais anticoagulantes, risco de dano fetal em gestantes e interações com medicamentos que podem prolongar o intervalo $QT_c$ (p. ex., fluoroquinolonas, antifúngicos azóis e macrólidos). A Figura 38.18 apresenta comparação de importantes características de *vancomicina*, *daptomicina* e *telavancina*.

## IX. FOSFOMICINA

A *fosfomicina* é um bactericida sintético derivado do ácido fosfônico. Ela bloqueia a síntese da parede celular, inibindo a enzima UDP-N-acetilglicosamina enolpiruviltransferase, que catalisa a primeira etapa da síntese de peptidoglicano. É indicada contra infecções do trato urinário causadas por *E. coli* ou *E. faecalis*. Devido à sua estrutura e mecanismo de ação singulares, é improvável a resistência cruzada com outros antimicrobianos. A *fosfomicina* é rapidamente absorvida após administração oral e distribui-se bem nos rins, na bexiga e na próstata. É excretada na forma ativa na urina e nas fezes. Mantém concentrações altas na urina durante vários dias, permitindo o tratamento de infecções do trato urinário com uma única dosificação. (Nota: uma formulação para uso parenteral está disponível em alguns países e tem sido usada para o tratamento de infecções sistêmicas.) Os efeitos adversos relatados mais comumente incluem diarreia, vaginite, náuseas e cefaleia.

## X. POLIMIXINAS

As polimixinas são polipeptídeos catiônicos que se ligam aos fosfolipídeos na membrana celular bacteriana das bactérias gram-negativas. Elas têm efeito tipo detergente, que rompe a integridade da membrana celular, levando ao vazamento de componentes celulares e finalmente à morte do agente infeccioso. As polimixinas são bactericidas concentração-dependentes com atividade contra as bactérias gram-negativas mais importantes clinicamente, incluindo *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, espécies de *Acinetobacter* e de *Enterobacter*. Contudo, alterações nos polissacarídeos lipídicos da membrana celular tornam várias espécies de *Proteus* e *Serratia* intrinsecamente resistentes. Apenas duas formas de polimixinas são usadas hoje na clínica: *polimixina B* e *colistina* (*polimixina E*). A *polimixina B* está disponível em preparações de uso parenteral, oftálmico, ótico e tópico. A *colistina* está disponível apenas como pró-fármaco, *colistimetato de sódio*, que é administrado por via IV ou inalado com nebulizador. O uso desses fármacos foi limitado por longo período devido ao risco elevado de nefro e neurotoxicidade (p. ex., fala arrastada e fraqueza muscular) quando usados sistemicamente. Entretanto, com o aumento da resistência dos gram-negativos, o seu uso ressurge, e são comumente empregados em tratamento de salvação para pacientes com infecções resistentes a vários fármacos. Dosagem cuidadosa e monitoração dos efeitos adversos são importantes para a eficácia e segurança desses antimicrobianos.

booksmedicos.org

| | VANCOMICINA | DAPTOMICINA | TELAVANCINA |
|---|---|---|---|
| **Mecanismo de ação** | Inibe a síntese de fosfolipídeos da parede bacteriana bem como a polimerização do peptideoglicano | Causa despolarização rápida da membrana celular, inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas | Inibe a síntese da parede celular bacteriana; desorganiza a membrana celular |
| **Farmacodinâmica** | Bactericida<br>Tempo dependente | Bactericida<br>Concentração dependente | Bactericida<br>Concentração dependente |
| **Espectro antibacteriano comum** | Atividade restrita aos microrganismos gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* penicilina resistentes, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* e *E. faecium vancomicina* suscetíveis | | |
| **Espectro antibacteriano próprio** | *Clostridium difficile* (somente oral) | *E. faecalis* e *E. faecium vancomicina*-resistentes (VRe) | Alguns isolados de enterococos *vancomicina*-resistentes (VRe) |
| **Via** | IV/VO | IV | IV |
| **Administração típica** | Infusão IV 60-90 min | Bolo IV 2 min<br>Infusão IV 30 min | Infusão IV 60 min |
| **Farmacocinética** | Eliminação renal<br>meia-vida normal: 6-10 h<br>A dosagem é ajustada com base na função renal e níveis séricos mínimos | Eliminação renal<br>meia-vida normal: 7-8 h<br>A dosagem é ajustada com base na função renal | Eliminação renal<br>meia-vida normal: 7-9 h<br>A dosagem é ajustada com base na função renal |
| **Efeitos adversos próprios** | Reações relacionadas com infusão devido a liberação de histamina: febre, calafrios, flebite, rubor (síndrome do homem vermelho), oto e nefrotoxicidade dose dependentes | Mialgias, transaminases e fosfocinases hepáticas aumentadas (dosar semanalmente) e rabdomiólise (considerar suspender uso de inibidores da HMG-CoA [estatinas] durante a antibioticoterapia) | Distúrbios na gustação, urina espumosa, prolongamento QTc, interfere com testes laboratorias de coagulação (PT/INR, aPTT, ACT), não recomendado na gestação (advertência na embalagem recomenda teste de gravidez antes de iniciar o uso) |
| **Principais pontos de aprendizagem** | ATB de escolha contra infecções MRSA graves; a forma oral é usada somente contra *C.difficile*; a resistência pode ser causada por alterações na permeabilidade ou por diminuição na ligação da *vancomicina* ao receptor mediados por plasmídeo; monitorar concentração sérica para segurança e eficácia | A *daptomicina* é inativada pelos surfactantes pulmonares e nunca deve ser usada no tratamento de pneumonias | Usar com cautela em pacientes com disfunção renal basal (Cl Cr < 50mL/min) devido a altas taxas de falhas no tatamento e mortalidade em estudos clínicos; a amostra para qualquer exame laboratorial de coagulação deve ser obtida antes da administração da *telavancina* para evitar interação |

**Figura 38.18**

Comparação de importantes características entre *vancomicina*, *daptomicina* e *telavancina*.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

38.1 Um homem de 45 anos se apresentou ao hospital há 3 dias com grave celulite e um abscesso grande na perna esquerda. Feita incisão e drenagem do abscesso, a cultura revelou infecção por MRSA. Qual dos seguintes tratamentos é a opção mais adequada para uma injeção IV diária em um paciente externo?

A. *Ertapenéem.*
B. *Ceftarolina.*
C. *Daptomicina.*
D. *Piperacilina + tazobactam.*

Resposta correta = C. A *daptomicina* é aprovada para infecções na pele e em suas estruturas causadas por MRSA e administrada uma vez ao dia. A e D são incorretas porque não cobrem MRSA. A ceftarolina atua contra MRSA, mas precisa ser administrada 2 vezes ao dia.

38.2 Qual dos seguintes efeitos adversos é associado à *daptomicina*?

A. Ototoxicidade.
B. Síndrome do homem vermelho.
C. Prolongamento do intervalo $QT_c$.
D. Rabdomiólise.

Resposta correta = D. Ototoxicidade e síndrome do homem vermelho são associadas com a *vancomicina*. O prolongamento QTc está associado com *telavancina*. Mialgias e rabdomiólise foram relatadas no tratamento com *daptomicina* e exigem educação e monitoração do paciente.

38.3 Um homem de 72 anos é internado no hospital vindo de um lar de idosos com grave pneumonia. Ele teve alta desse hospital há uma semana, onde havia sido submetido a uma cirurgia cardíaca. O paciente não tem alergias conhecidas. Qual dos seguintes regimes é o mais apropriado para cobertura empírica de MRSA e *Pseudomonas aeruginosa* nesse paciente?

A. Vancomicina + cefepima + ciprofloxacino.
B. Vancomicina + cefazolina + ciprofloxacino.
C. Telavancina + cefepima + ciprofloxacino.
D. Daptomicina + cefepima + ciprofloxacino.

Resposta correta = A. A *vancomicina* oferece cobertura apropriada contra MRSA, e *cefepima* e *ciprofloxacino* dão cobertura empírica contra *Pseudomonas*. B é incorreta porque a *cefazolina* não tem atividade contra *Pseudomonas*. C é incorreta porque a *telavancina* deve, se possível, ser evitada com outros fármacos que prolongam o intervalo QTc, neste caso *ciprofloxacino*. A *daptomicina* é inativada pelo surfactante pulmonar e não deve ser usada contra pneumonia.

38.4 Um homem de 23 anos apresenta apendicite aguda, que rompe pouco depois da admissão hospitalar. Ele é encaminhado para cirurgia, e as culturas pós-cirúrgicas revelam *E. coli* e *B. fragilis*, sem informação sobre suscetibilidades. Qual dos seguintes tratamentos provê cobertura empírica adequada contra esses dois patógenos?

A. *Cefepima.*
B. *Piperacilina + tazobactam.*
C. *Aztreonam D.*
D. *Ceftarolina.*

Resposta correta = B. Ainda que todos esses antimicrobianos cubram a maioria das cepas de *E. coli*, somente *piperacilina + tazobactam* é a opção que assegura cobertura contra espécies de *Bacteroides*.

38.5 Um homem de 68 anos, oriundo de um lar de idosos, se apresenta com febre, aumento da frequência e da urgência urinárias e alteração do estado mental. Ele tem alergia à *penicilina* a ponto de anafilaxia. Qual dos seguintes β-lactâmicos é a escolha mais apropriada para cobertura gram-negativa da infecção do trato urinário desse paciente?

A. *Cefepima.*
B. *Ertapeném.*
C. *Aztreonam.*
D. *Ceftarolina.*

Resposta correta = C. Com base na gravidade das reações alérgicas, o *aztreonam* é a escolha entre todos os β-lactâmicos. Embora as reações cruzadas entre cefalosporinas e carbapenemos sejam baixas, nesses casos o risco raramente supera os benefícios.

booksmedicos.org

38.6 Um homem de 25 anos se apresenta ao pronto-socorro com secreção indolor na genitália, que se iniciou entre 1 e 2 semanas atrás. Ele relata relação sexual sem proteção com uma nova parceira há cerca de 1 mês. O exame de sangue confirma que o paciente infectado com *T. pallidum*. Qual dos seguintes é o fármaco de escolha para o tratamento desse paciente com uma dose única?

A. *Benzilpenicilina benzatina.*
B. *Ceftriaxona.*
C. *Aztreonam.*
D. *Vancomicina.*

Resposta correta = A. Um tratamento simples com *benzilpenicilina* é curativo para a sífilis primária e secundária. Não foi relatada resistência a esse antimicrobiano, e ele permanece sendo de escolha a menos que o paciente tenha uma reação alérgica grave.

38.7 Uma mulher de 20 anos se apresenta ao pronto-socorro com cefaleia, rigidez no pescoço e febre há dois dias, sendo diagnosticada com meningite. Qual dos seguintes fármacos é a melhor escolha para o tratamento desta paciente?

A. *Cefazolina.*
B. *Cefdinir.*
C. *Cefotaxima.*
D. *Axetilcefuroxima.*

Resposta correta = C. A *cefotaxima* é o único antimicrobiano da lista com penetração adequada no LCS para tratar a meningite. *Cefdinir* e *axetilcefuroxima* só estão disponíveis para uso oral; a penetração da *cefazolina* no LCS e seu espectro de cobertura contra *S. pneumoniae* não são adequados para tratar a meningite.

38.8 Qual das seguintes cefalosporinas tem atividade contra patógenos anaeróbicos gram-negativos, como o *B. fragilis*?

A. *Cefoxitina.*
B. *Cefepima.*
C. *Ceftriaxona.*
D. *Cefazolina.*

Resposta correta = A. As cefamicinas (*cefoxitina* e *cefotetano*) são as únicas cefalosporinas com atividade *in vitro* contra patógenos gram-negativos anaeróbicos. *Cefepima*, *ceftriaxona* e *cefazolina* não têm atividade apreciável contra *B. fragilis*.

38.9 Em qual dos seguintes casos seria apropriado usar *telavancina*?

A. Numa gestante de 29 anos com pneumonia associada à ventilação mecânica.
B. Num homem de 76 anos com pneumonia adquirida em hospital e que também recebe *amiodarona* contra fibrilação atrial.
C. Num homem de 36 anos com celulite e abscesso infectado com MRSA.
D. Numa mulher de 72 anos com infecção diabética na perna por MRSA e disfunção renal moderada.

Resposta correta = C. A opção A não é uma boa opção devido ao potencial da *telavancina* de prejudicar o feto. A opção B não é uma boa escolha porque o paciente usa *amiodarona*, e a *telavancina* pode causar prolongamento do intervalo $QT_c$. A opção D não é apropriada porque o paciente tem disfunção renal, e a *telavancina* deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco. A opção C é a melhor escolha nesse caso, pois ela é aprovada para infecções na estrutura da pele e pele e o paciente não apresenta contraindicações aparentes.

38.10 Uma mulher de 18 anos se apresenta ao pronto-socorro com frequência e urgência urinárias e febre nos últimos 3 dias. Com base nos sintomas e no exame de urina, o diagnóstico é de infecção urinária. A cultura revela *E. faecalis*, que é pan-sensível. Qual dos seguintes é uma opção oral apropriada para tratar a infecção urinária nesta paciente?

A. *Cefalexina.*
B. *Vancomicina.*
C. *Cefdinir.*
D. *Amoxicilina.*

Resposta correta = D. As opções A e C são incorretas, pois os enterococos têm resistência inerente a todas as cefalosporinas. A opção B é incorreta porque a *vancomicina* por via oral não é absorvida e não alcança o trato urinário em quantidade suficiente para combater a infecção. A opção D é a melhor escolha, pois a *amoxicilina* é bem absorvida por via oral e concentra-se na urina.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Antimicrobianos inibidores da síntese proteica

# 39

Nathan R. Unger e Timothy P. Gauthier

## I. RESUMO

Muitos antimicrobianos exercem seu efeito antimicrobiano agindo nos ribossomas bacterianos e inibindo a síntese proteica das bactérias. Os ribossomas bacterianos diferem estruturalmente dos ribossomas citoplasmáticos dos mamíferos e são compostos de subunidades 30S e 50S (os ribossomas de mamíferos têm subunidades 40S e 60S). Em geral, a seletividade pelos ribossomas bacterianos minimiza potenciais consequências adversas resultantes da interrupção da síntese proteica nas células do hospedeiro mamífero. Contudo, concentrações elevadas de *cloranfenicol* ou tetraciclinas podem causar efeitos tóxicos como resultado da interação com ribossomas mitocondriais de mamífero, pois a estrutura de ribossomas mitocondriais se parece mais com a de ribossomas de bactérias. A Figura 39.1 resume os inibidores de síntese proteica discutidos neste capítulo.

## II. TETRACICLINAS

As tetraciclinas consistem em quatro anéis fundidos com um sistema de ligações duplas conjugado. Substituições nesses anéis alteram a farmacocinética individual e o espectro de atividade antimicrobiana.

### A. Mecanismo de ação

As tetraciclinas entram nos microrganismos suscetíveis por difusão passiva e também por um mecanismo proteico de transporte dependente de energia próprio da membrana citoplasmática interna da bactéria. As tetraciclinas se concentram no interior das células dos microrganismos suscetíveis. Elas se ligam reversivelmente à subunidade 30S do ribossoma bacteriano. Essa ação impede que o RNA transportador (RNAt) se ligue ao complexo RNA mensageiro (RNAm)-ribossoma, inibindo, assim, a síntese de proteínas da bactéria (Fig. 39.2).

### B. Espectro antibacteriano

As tetraciclinas são antimicrobianos bacteriostáticos eficazes contra uma ampla variedade de microrganismos, incluindo bactérias gram-positivas

| TETRACÍCLICOS |
|---|
| *Demeclociclina* |
| *Doxiciclina* |
| *Minociclina* |
| *Tetraciclina* |
| **GLICILCICLINAS** |
| *Tigeciclina* |
| **AMINOGLICOSÍDEOS** |
| *Amicacina* |
| *Estreptomicina* |
| *Gentamicina* |
| *Neomicina* |
| *Tobramicina* |
| **MACROLÍDEOS/CETOLÍDEOS** |
| *Azitromicina* |
| *Claritromicina* |
| *Eritromicina* |
| *Telitromicina* |
| **MACROCÍCLICOS** |
| *Fidaxomicina* |
| **LINCOSAMIDAS** |
| *Clindamicina* |
| **OXAZOLIDINONAS** |
| *Linezolida* |
| **OUTROS** |
| *Cloranfenicol* |
| *Quinupristina + dalfopristina* |

**Figura 39.1**

Resumo dos antimicrobianos inibidores de síntese proteica.

booksmedicos.org

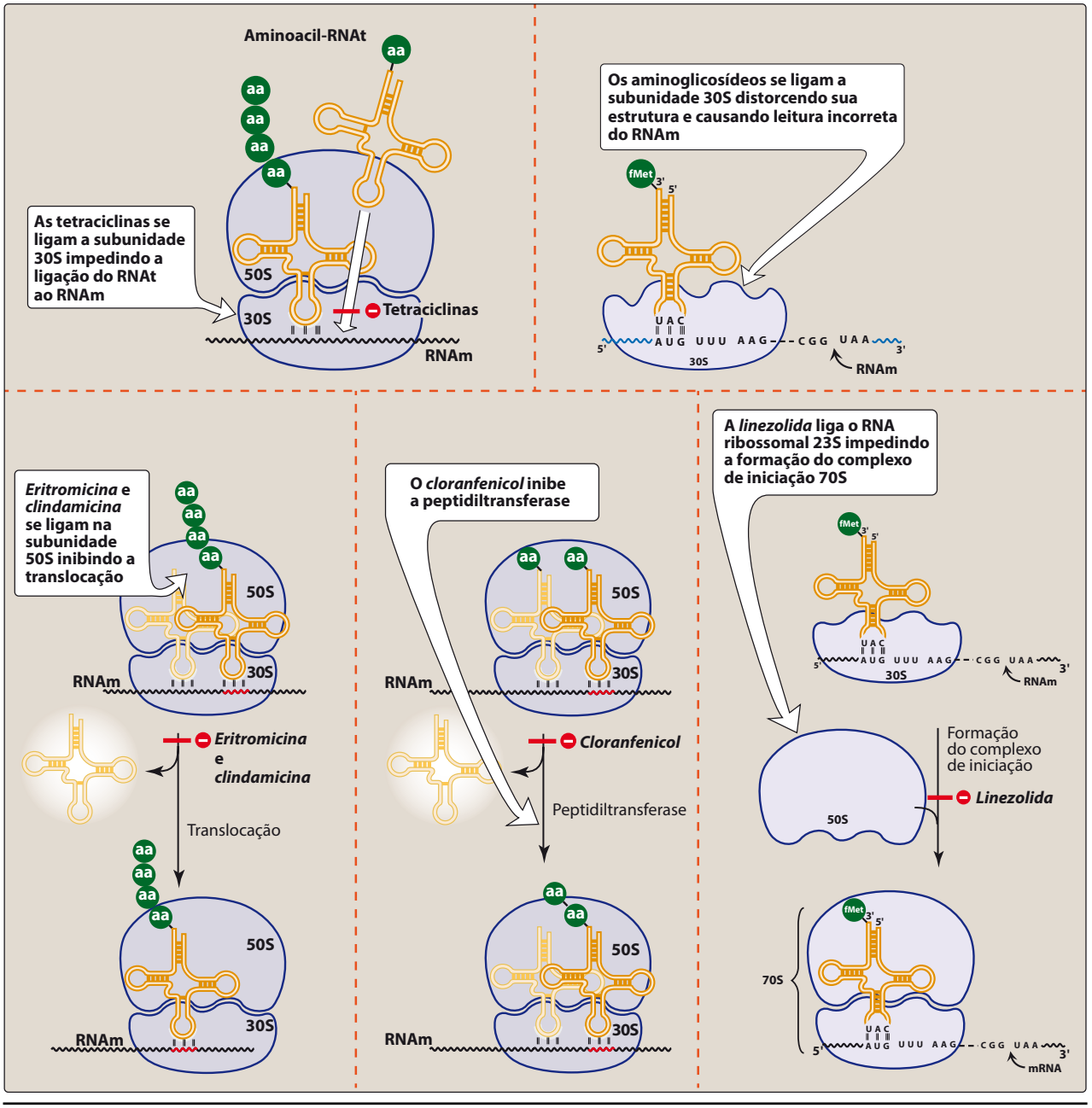



**Figura 39.2**

Mecanismos de ação de vários inibidores de síntese proteica.
aa, aminoácidos.

e gram-negativas, protozoários, espiroquetas, micobactérias e espécies atípicas (Fig. 39.3). Elas são usadas com frequência no tratamento da acne e de infecções por *Chlamydia* (*doxiciclina*).

## C. Resistência

A resistência natural às tetraciclinas mais frequente é uma bomba de efluxo que as expele para fora da célula, impedindo, assim, o seu acúmulo intracelular. Outros mecanismos de resistência bacteriana às

booksmedicos.org

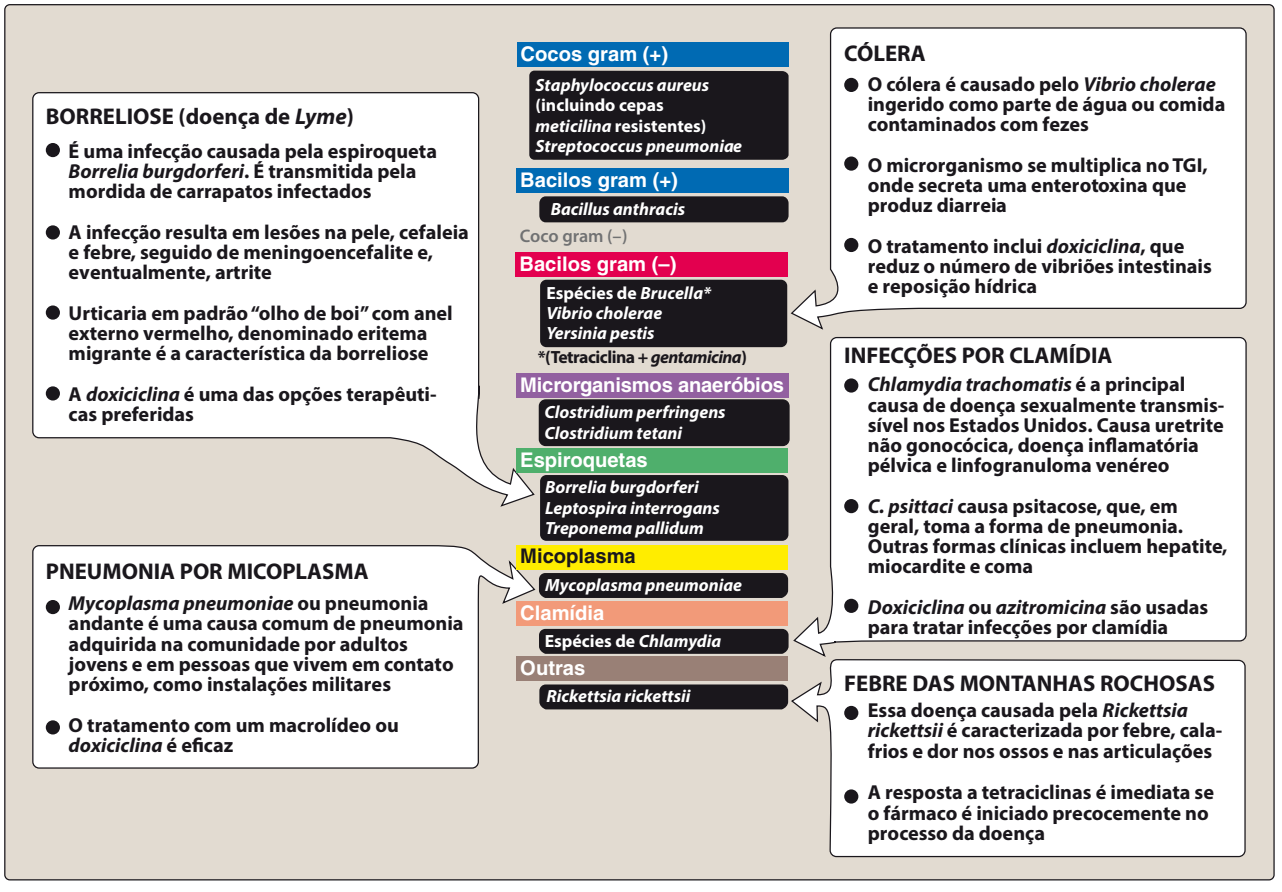



**Figura 39.3**
Aplicações terapêuticas típicas das tetraciclinas.

tetraciclinas incluem inativação enzimática e produção de proteínas bacterianas, que impedem a ligação da tetraciclina no ribossoma. A resistência a uma tetraciclina não confere resistência universal a todas elas.

## D. Farmacocinética

1. **Absorção:** As tetraciclinas são adequadamente absorvidas após ingestão oral (Fig. 39.4). A administração com produtos lácteos ou outras substâncias que contenham cátions di e trivalentes (p. ex., antiácidos com magnésio e alumínio ou suplementos com ferro) diminuem a absorção, particularmente para a *tetraciclina*, devido à formação de quelatos não absorvíveis (Fig. 39.5). *Doxiciclina* e *minociclina* estão disponíveis em preparações orais e intravenosas (IV).

2. **Distribuição:** As tetraciclinas se concentram na bile, no fígado, nos rins, no líquido gengival e na pele. Além disso, elas se fixam nos tecidos em calcificação (p. ex., dentes e ossos) ou em tumores com alto conteúdo de cálcio. A penetração na maioria dos líquidos orgânicos é adequada. Somente *minociclina* e *doxiciclina* alcançam níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal (LCS). *A minociclina* também alcança níveis elevados na saliva e nas lágrimas, tornando-a útil na erradicação do estado portador de meningococos.

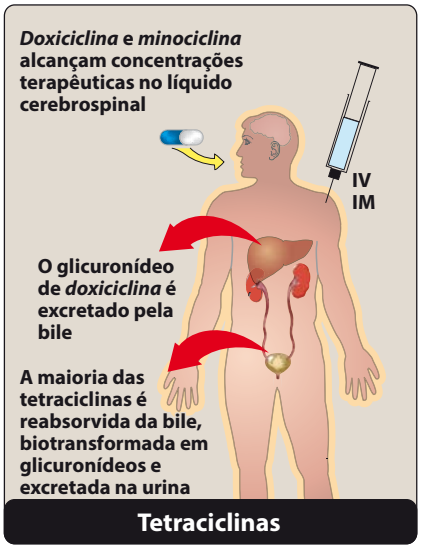



**Figura 39.4**
Administração e destino das tetraciclinas.

booksmedicos.org

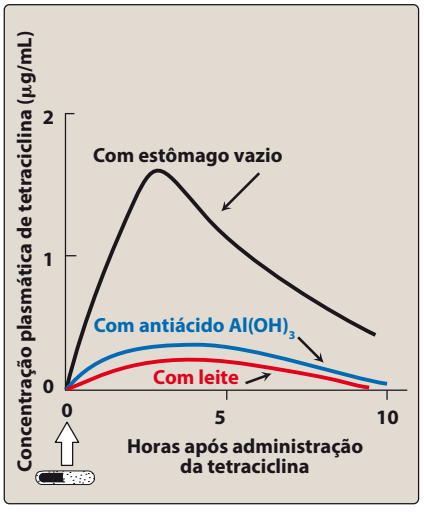



**Figura 39.5**

Efeitos de antiácidos e leite na absorção de tetraciclinas.

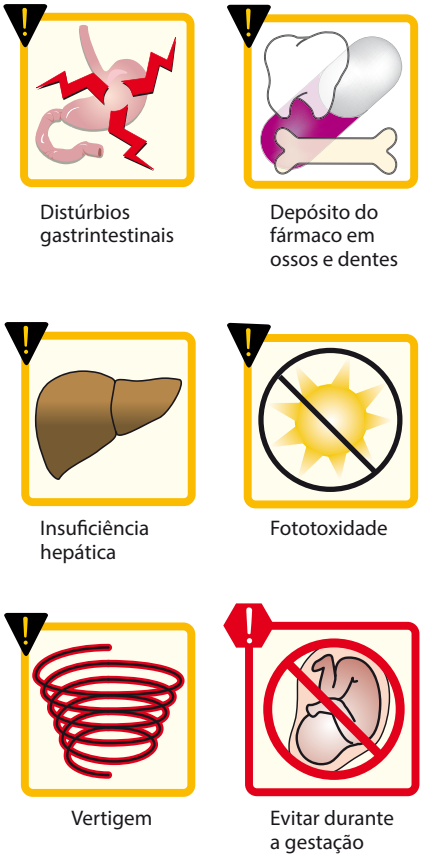



**Figura 39.6**

Alguns efeitos adversos das tetraciclinas.

Todas as tetraciclinas atravessam a barreira placentária e se concentram em ossos e dentição fetais.

3. **Eliminação:** *Tetraciclina* e *doxiciclina* não são biotransformadas no fígado. *A tetraciclina* é eliminada inalterada primariamente na urina, e a *minociclina* sofre biotransformação hepática e é eliminada em menor extensão pelos rins. Em pacientes com comprometimento renal, prefere-se a *doxiciclina*, pois é eliminada primariamente pela bile nas fezes.

## E. Efeitos adversos

1. **Desconforto gastrintestinal:** A azia é, em geral resultado de irritação da mucosa gástrica (Fig. 39.6) e com frequência é responsável pela não aderência às tetraciclinas. A esofagite pode ser minimizada pela coadministração com alimentos (outros que não lácteos) ou líquidos e pelo uso de cápsulas em vez de comprimidos. (Nota: As *tetraciclinas*, no entanto, devem ser tomadas em jejum.)

2. **Efeitos nos tecidos calcificados:** O depósito nos ossos e na dentição primária ocorre durante o processo de calcificação nas crianças em crescimento. Isso pode causar coloração e hipoplasia dos dentes e interrupção temporária do crescimento. O uso de tetraciclinas em pediatria é limitado.

3. **Hepatotoxicidade:** Raramente pode ocorrer hepatotoxicidade com doses altas, particularmente em gestantes e em pacientes com disfunção hepática ou renal preexistente.

4. **Fototoxicidade:** Podem ocorrer queimaduras graves em pacientes que receberam tetraciclina e são expostos ao sol ou a radiações ultravioleta (UV). Essa toxicidade ocorre com qualquer tetraciclina, mas é mais frequente com *tetraciclina* e com *demeclociclina*. Os pacientes devem ser aconselhados a usar proteção solar adequada.

5. **Disfunção vestibular:** Tonturas, vertigens e zumbidos podem ocorrer particularmente com *minociclina*, que se concentra na endolinfa do ouvido e afeta sua função. A *doxiciclina* também pode causar efeitos vestibulares.

6. **Pseudotumor cerebral:** Hipertensão intracraniana benigna caracterizada por cefaleia e visão embaçada ocorre raramente em adultos. Embora a interrupção do fármaco reverta essa condição, não está claro se podem ocorrer sequelas permanentes.

7. **Contraindicações:** As tetraciclinas não devem ser administradas em gestantes ou lactantes nem em crianças com menos de 8 anos de idade.

# III. GLICILCICLINAS

*Tigeciclina*, um derivado da *minociclina*, é o primeiro antimicrobiano disponível membro da classe glicilciclina. Ela é indicada no tratamento de infecções complicadas de pele e tecidos moles, bem como infecções complicadas intra-abdominais.

booksmedicos.org

### A. Mecanismo de ação

A *tigeciclina* tem ação bacteriostática, ligando-se reversivelmente à subunidade ribossomal 30S e inibindo a síntese de proteínas.

### B. Espectro antibacteriano

A *tigeciclina* tem amplo espectro de atividade que inclui os estafilococos resistentes à *meticilina* (MRSA, do inglês *methicilin-resistant S. aureus*), estreptococos resistentes a múltiplos fármacos, enterococos resistentes a *vancomicina* (VREs, do inglês *vancomicin-resistant enterococci*), espectro estendido para bactérias gram-negativas produtoras de β-lactamase, *Acinetobacter baumannii* e vários microrganismos anaeróbicos. Contudo, a *tigeciclina* não é ativa contra espécies de *Morganella Proteus*, *Providencia* ou *Pseudomonas*.

### C. Resistência

A *tigeciclina* foi desenvolvida para vencer o aparecimento de microrganismos resistentes à classe das tetraciclinas que usam o efluxo e a proteção ribossomal para conferir resistência. Contudo, observa-se resistência que é atribuída, principalmente, à superexpressão de bombas de efluxo.

### D. Farmacocinética

Após infusão IV, a *tigeciclina* exibe grande volume de distribuição. Ela penetra bem nos tecidos, mas tem concentração plasmática baixa. Como consequência, a *tigeciclina* é má opção para infecções na corrente sanguínea. A via de eliminação primária é biliar/fecal. Não é necessário ajuste de dosagem para pacientes com insuficiência renal. Contudo, é recomendada redução da dosagem em disfunção hepática grave.

### E. Efeitos adversos

A *tigeciclina* está associada com náuseas e êmese significativas. Pancreatite aguda, incluindo fatalidades, foi relatada com o tratamento. Também pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas e da creatinina sérica. Outros efeitos adversos são similares aos das tetraciclinas, e incluem fotossensibilidade, pseudotumor cerebral e coloração permanente dos dentes quando empregada durante o desenvolvimento dentário, e dano fetal, quando administrada em gestantes. A *tigeciclina* pode diminuir a depuração da *varfarina* e aumentar o tempo de protrombina. Por isso, deve-se monitorar atentamente a relação internacional normalizada quando a *tigeciclina* é coadministrada com *varfarina*.

## IV. AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são usados para o tratamento de infecções graves decorrentes de bacilos gram-negativos aeróbicos. Contudo, sua utilidade clínica é limitada por graves toxicidades. O termo “aminoglicosídeo” se origina da sua estrutura: dois aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica a um núcleo hexose central. Os aminoglicosídeos são derivados de *Streptomyces* sp. (têm sufixo *-mycin* em inglês) ou *Micromonospora* sp. (terminam em *-micin* em inglês).

### A. Mecanismo de ação

Os aminoglicosídeos difundem-se por meio de canais porina na membrana externa dos microrganismos suscetíveis. Esses microrganismos

booksmedicos.org

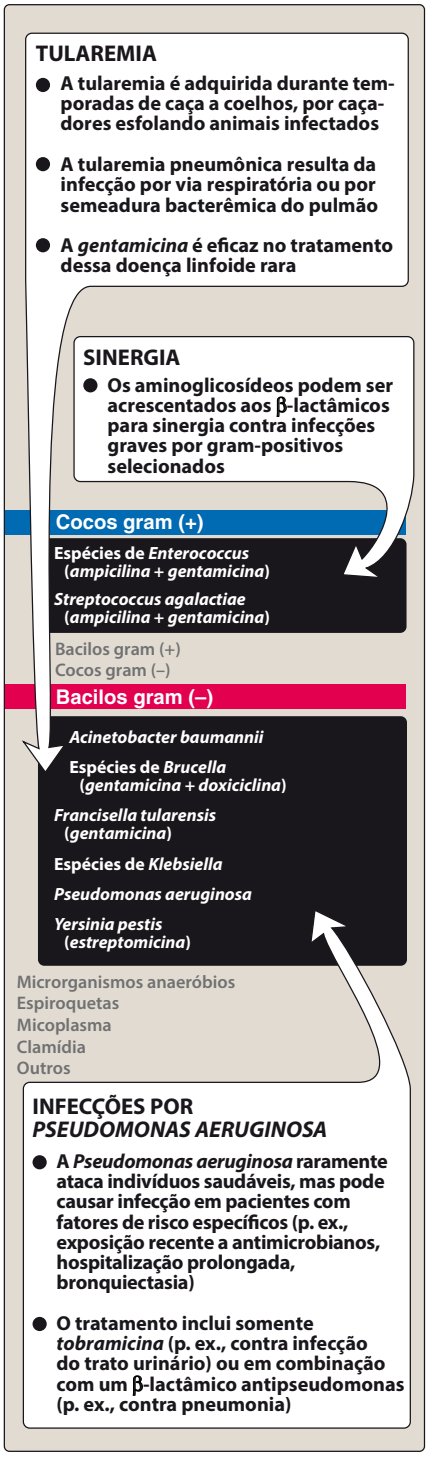



**Figura 39.7**

Aplicações terapêuticas típicas dos aminoglicosídeos.

também têm um sistema dependente de oxigênio que transporta o fármaco através da membrana citoplasmática. Dentro da célula, eles se fixam na subunidade ribossomal 30S, onde interferem com a montagem do aparelho ribossomal funcional e/ou causam a leitura incorreta do código genético pela subunidade 30S do ribossoma completo (Fig. 39.2). Os antimicrobiano que interrompem a síntese proteica em geral são bacteriostáticos; os aminoglicosídeos são os únicos a atuar como bactericidas. O efeito bactericida dos aminoglicosídeos é concentração-dependente, isto é, a eficácia depende da concentração máxima ($C_{máx}$) do fármaco acima da concentração inibitória mínima (CIM) do microrganismo. Para os aminoglicosídeos, a $C_{máx}$ é de 8 a 10 vezes a CIM. Eles também exibem efeito pós-antimicrobiano (EPA), que é supressão bacteriana continuada após a concentração do antimicrobiano cair abaixo da CIM. Quanto maior a dosagem, mais longo o EPA. Devido a essas propriedades, o aumento do intervalo entre dosagens (uma dose alta única é administrada por dia) é usado com mais frequência do que dosagens diárias divididas. Isso diminui o risco de nefropatia e aumenta a adesão ao tratamento.

## B. Espectro antibacteriano

Os aminoglicosídeos são eficazes contra a maioria dos bacilos aeróbicos gram-negativos, incluindo os que podem ser resistentes a múltiplos fármacos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* sp. Além disso, os aminoglicosídeos são associados, com frequência, a antimicrobianos β-lactâmicos para obter efeito sinérgico, particularmente no tratamento de endocardite infecciosa por *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Algumas aplicações terapêuticas de quatro dos aminoglicosídeos mais usados – *amicacina*, *gentamicina*, *tobramicina* e *estreptomicina* – são mostradas na Figura 39.7.

## C. Resistência

A resistência aos aminoglicosídeos ocorre via 1) bomba de efluxo; 2) diminuição da captação; e/ou 3) modificação e inativação por síntese de enzimas associada a plasmídeos. Cada uma dessas enzimas tem sua própria especificidade aminoglicosídica; portanto, a resistência cruzada não pode ser presumida. (Nota: a *amicacina* é menos vulnerável a essas enzimas do que os outros antimicrobianos do grupo.)

## D. Farmacocinética

1. **Absorção:** A estrutura policatiônica altamente polar dos aminoglicosídeos impede absorção adequada após administração oral. Por isso, todos os aminoglicosídeos (exceto a *neomicina*) precisam ser administrados por via parenteral para alcançar níveis séricos adequados (Fig. 39.8). (Nota: a *neomicina* não é administrada por via parenteral devido à grave nefrotoxicidade. Ela é administrada topicamente contra infecções cutâneas ou por via oral para preparação intestinal prévia à cirurgia colorretal.)

2. **Distribuição:** Todos os aminoglicosídeos têm propriedades farmacocinéticas similares. Devido à sua hidrofilicidade, as concentrações tissulares podem ser subterapêuticas, e a penetração na maioria dos líquidos orgânicos é variável. (Nota: devido à baixa distribuição no tecido gorduroso, os aminoglicosídeos são dosados com base na massa corporal magra, não na massa corporal total.) As concentrações no LCS são inadequadas, mesmo quando as meninges estão inflamadas. Contra infecções localizadas no sistema

booksmedicos.org

nervoso central (SNC), pode ser usada a via intratecal (IT). Todos os aminoglicosídeos atravessam a barreira placentária e podem acumular no plasma fetal e no líquido amniótico.

3. **Eliminação:** Mais de 90% do aminoglicosídeo parenteral é excretado inalterado na urina (Fig. 39.8). Ocorre acúmulo em pacientes com disfunção renal, sendo necessário ajustar a dosagem.

### E. Efeitos adversos

É imperativo monitorar os níveis terapêuticos de *gentamicina*, *tobramicina* e *amicacina* para assegurar dosagem adequada e minimizar a toxicidade relacionada com a dosagem (Fig. 39.9). Os idosos são particularmente suscetíveis à nefro e à ototoxicidade.

1. **Ototoxicidade:** A ototoxicidade (vestibular e coclear) está relacionada diretamente com picos plasmáticos elevados e com a duração do tratamento. O antimicrobiano acumula na endolinfa e na perilinfa do ouvido interno. A surdez pode ser irreversível e também atinge o feto em desenvolvimento. Pacientes que recebem fármacos ototóxicos concomitantes, como a *cisplatina* ou os diuréticos de alça, são particularmente suscetíveis. Vertigens (especialmente em pacientes que recebem *estreptomicina*) também podem ocorrer.

2. **Nefrotoxicidade:** A retenção dos aminoglicosídeos pelas células tubulares proximais interrompe os processos de transporte mediados por cálcio. Isso resulta em lesão renal que varia de insuficiência renal leve e reversível até grave, potencialmente irreversível, e necrose tubular aguda.

3. **Paralisia neuromuscular:** Este efeito adverso está associado com aumento rápido da concentração (p. ex., doses altas infundidas em período curto) ou administração concomitante de bloqueadores neuromusculares. Pacientes com miastenia grave são particularmente suscetíveis. A imediata administração de *gliconato de cálcio* ou *neostigmina* pode reverter o bloqueio que causa a paralisia neuromuscular.

4. **Reações alérgicas:** Dermatite de contato é uma reação comum para a *neomicina* aplicada topicamente.

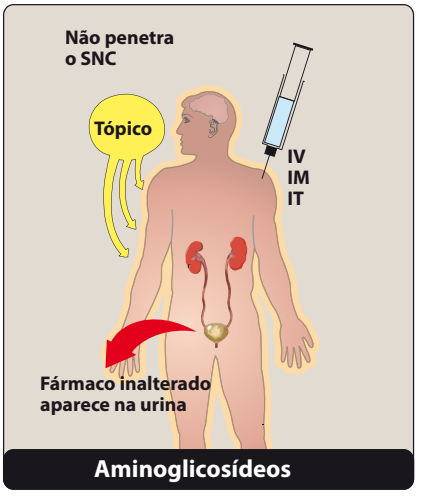



**Figura 39.8**
Administração e destino dos aminoglicosídeos. SNC, sistema nervoso central.

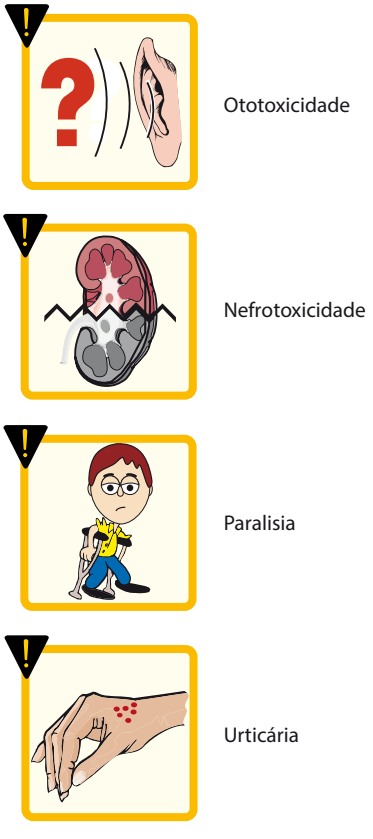



**Figura 39.9**
Alguns efeitos adversos dos aminoglicosídeos.

## V. MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS

Os macrolídeos são um grupo de antimicrobianos com uma estrutura lactona macrocíclica à qual estão ligados um ou mais açúcares desoxi. A *eritromicina* foi o primeiro desses antimicrobianos a encontrar aplicação clínica como fármaco de primeira escolha e como alternativa às *penicilinas* em indivíduos que são alérgicos aos antimicrobianos β-lactâmicos. *Claritromicina* (uma forma metilada da *eritromicina*) e *azitromicina* (apresentando um anel lactona maior), têm algumas caraterísticas comuns com a *eritromicina* e outras que a melhoraram. *Telitromicina*, um derivado semissintético da *eritromicina*, é o primeiro antimicrobiano "cetolídeo". Cetolídeos e macrolídeos têm cobertura antimicrobiana similar. Contudo, os cetolídeos são ativos contra várias cepas gram-positivas resistentes a macrolídeos.

### A. Mecanismo de ação

Os macrolídeos se ligam irreversivelmente a um local na subunidade 50S do ribossoma bacteriano, inibindo, assim, etapas de translocação

booksmedicos.org

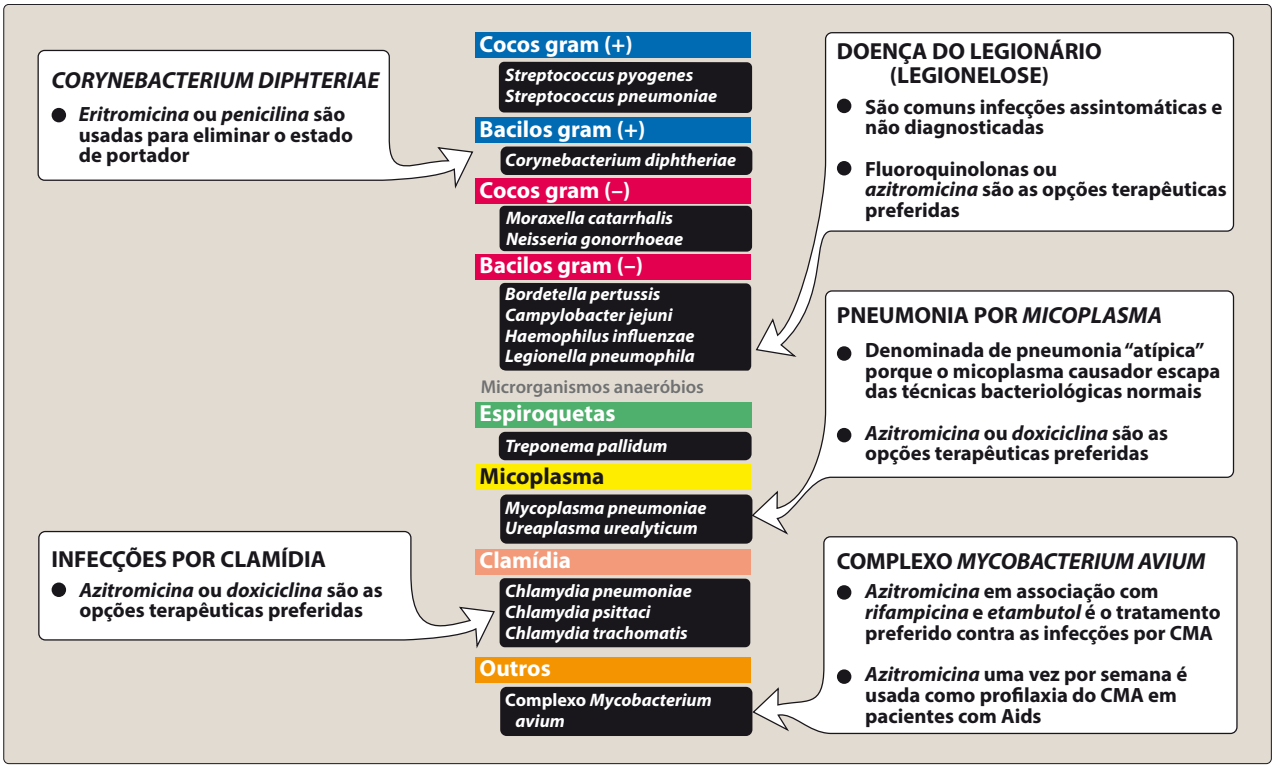



**Figura 39.10**
Aplicações terapêuticas típicas dos macrolídeos.

na síntese de proteínas (Fig. 39.2). Eles também podem interferir em outras etapas, como a transpeptização. Geralmente considerados bacteriostáticos, os macrolídeos podem ser bactericidas em dosagens mais elevadas. O sítio de ligação parece ser o mesmo ou ter íntima proximidade ao da *clindamicina* e do *cloranfenicol*.

## B. Espectro antibacteriano

1. **Eritromicina:** É eficaz contra vários dos mesmos microrganismos da *benzilpenicilina* (Fig. 39.10). Por isso ela pode ser usada em pacientes alérgicos à *benzilpenicilina*.

2. **Claritromicina:** Tem atividade similar à da *eritromicina,* mas também é ativa contra *Haemophilus influenzae*. Sua atividade contra patógenos intracelulares, como *Chlamydia*, *Legionella*, *Moraxella*, espécies de *Ureaplasma* e *Helicobacter pylori,* é maior do que a atividade da *eritromicina*.

3. **Azitromicina:** Embora menos ativa contra estreptococos e estafilococos do que a *eritromicina*, a *azitromicina* é muito mais ativa contra as infecções respiratórias por *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. O uso extensivo da *azitromicina* resultou no crescimento da resistência do *Streptococcus pneumoniae*. A *azitromicina* é o tratamento preferido contra uretrites causadas por *Chlamydia trachomatis*. O *Mycobacterium avium* é combatido preferencialmente

booksmedicos.org

com um regime contendo macrolídeo, incluindo *claritromicina* ou *azitromicina.*

4. **Telitromicina:** Esse fármaco tem espectro antimicrobiano similar ao da *azitromicina*. Além disso, a modificação estrutural dos cetolídeos neutraliza os mecanismos de resistência mais comuns (mediados por efluxo ou metilase) que os tornam ineficazes.

## C. Resistência

A resistência aos macrolídeos está associada com 1) a incapacidade do microrganismo de captar o antimicrobiano; 2) a presença de uma bomba de efluxo; 3) a diminuição da afinidade da subunidade ribossomal 50S pelo antimicrobiano, resultante da metilação de uma adenina no RNA ribossomal bacteriano 23S em microrganismos gram-positivos; e 4) a presença de uma eritromicina esterase associada a plasmídeo em microrganismos gram-negativos, como as *Enterobacteriaceae*. A resistência à *eritromicina* está aumentando, o que limita o seu uso clínico (particularmente contra *S. pneumoniae*). A *claritromicina* e a *azitromicina* dividem alguma resistência cruzada com a *eritromicina*, mas a *telitromicina* pode ser eficaz contra microrganismos resistentes a macrolídeos.

## D. Farmacocinética

1. **Administração:** A *eritromicina* base é destruída pelo suco gástrico. Assim, são administradas formas esterificadas ou comprimidos revestidos entéricos do antimicrobiano. Todos são adequadamente absorvidos por via oral (Fig. 39.11). *Claritromicina*, *azitromicina* e *telitromicina* são estáveis no estômago ácido e são bem absorvidas. Os alimentos interferem na absorção de *eritromicina* e *azitromicina*, mas podem aumentar a absorção de *claritromicina*. A *eritromicina* e a *azitromicina* estão disponíveis em formulações IV.

2. **Distribuição:** A *eritromicina* se distribui bem em todos os líquidos corporais, exceto no LCS. Ela é um dos poucos antimicrobianos que se difunde no líquido prostático e também acumula nos macrófagos. Os quatro fármacos se concentram no fígado. *Claritromicina*, *azitromicina* e *telitromicina* são amplamente distribuídas nos tecidos. A *azitromicina* se concentra nos neutrófilos, macrófagos e fibroblastos, e os níveis séricos são baixos. A *azitromicina* tem a meia-vida mais longa e o maior volume de distribuição dos quatro fármacos (Fig. 39.12).

3. **Eliminação:** *Eritromicina* e *telitromicina* são extensamente biotransformadas no fígado. Elas inibem a oxidação de inúmeros fármacos por meio de sua interação com o sistema CYP450. Interferência com a biotransformação de fármacos, como *teofilina*, estatinas e numerosos antiepiléticos, foi relatada para a *claritromicina*.

4. **Excreção:** *Eritromicina* e *azitromicina* são concentradas e excretadas primariamente na bile como fármacos ativos (Fig. 39.11). Ocorre reabsorção parcial por meio da circulação entero-hepática. Em contraste, a *claritromicina* e seus metabólitos são eliminados pelos rins, bem como pelo fígado. A dosagem deste fármaco deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal.

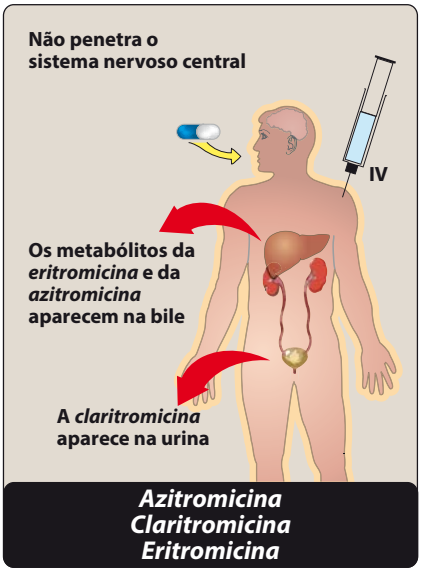



**Figura 39.11**

Administração e destino dos antimicrobianos macrolídeos.

| | *Eritromicina* | *Claritromicina* | *Azitromicina* | *Telitromicina* |
|---|---|---|---|---|
| **Absorção oral** | Sim | Sim | Sim | Sim |
| **Meia-vida (h)** | 2 | 3,5 | > 40 | 10 |
| **Conversão a metabólito ativo** | Não | Sim | Sim | Sim |
| **Porcentagem de excreção na urina** | 15 | 50 | 12 | 13 |

**Figura 39.12**

Algumas propriedades dos antimicrobianos macrolídeos.

booksmedicos.org

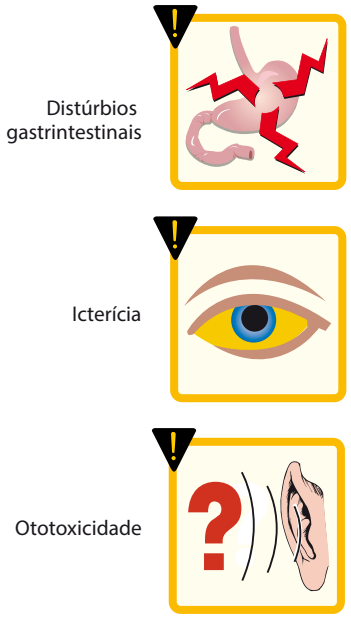



**Figura 39.13**

Alguns efeitos adversos dos antimicrobianos macrolídeos.

## E. Efeitos adversos

1. **Irritação e motilidade gástrica:** Distúrbio gástrico é o efeito adverso mais comum dos macrólideos e pode levar à pouca aderência ao tratamento (especialmente com *eritromicina*). *Claritromicina* e *azitromicina* são mais bem toleradas (Fig. 39.13). Concentrações mais elevadas de *eritromicina* levam à contração do músculo liso, o que resulta em movimentação do conteúdo gástrico para o duodeno, um efeito adverso às vezes usado terapeuticamente para o tratamento da gastroparesia ou do íleo pós-cirúrgico.

2. **Icterícia colestática:** Este efeito ocorre especialmente com a forma *estolato da eritromicina* (não usada nos EUA); contudo, foi relatado para outras formulações.

3. **Ototoxicidade:** Surdez transitória foi associada à *eritromicina*, especialmente em dosagens elevadas. *A azitromicina* também foi associada com perda auditiva neurossensorial irreversível.

4. **Contraindicações:** Pacientes com disfunção hepática devem ser tratados com cautela com *eritromicina*, *telitromicina* ou *azitromicina*, pois esses fármacos acumulam no fígado. Hepatotoxicidade grave com a *telitromicina* limitou seu uso, considerando ainda a existência de alternativas. Além disso, os macrolídeos e cetolídeos podem prolongar o intervalo $QT_c$ e devem ser usados com cautela em pacientes com condições pré-arrítmicas ou uso concomitante de fármacos pró-arrítmicos.

5. **Interações farmacológicas:** *Eritromicina*, *telitromicina* e *claritromicina* inibem a biotransformação hepática de inúmeros fármacos, o que pode levar ao acúmulo tóxico desses compostos (Fig. 39.14). Pode ocorrer interação com *digoxina*. Nesse caso, o antimicrobiano elimina espécies da flora intestinal que ordinariamente inativam a *digoxina*, levando, assim, à sua maior reabsorção nfaca circulação entero-hepática.

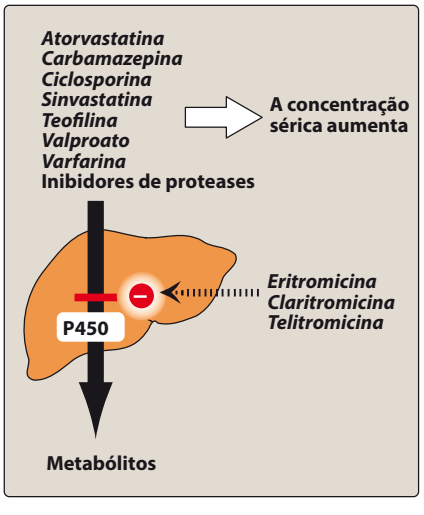



**Figura 39.14**

Inibição do sistema CYP450 por *eritromicina*, *claritromicina* e *telitromicina*.

## VI. FIDAXOMICINA

A *fidaxomicina* é um antimicrobiano macrocíclico com estrutura similar à dos macrólidos, mas tem mecanismo de ação singular. Ela atua na subunidade sigma da RNA polimerase, interrompendo a transcrição bacteriana, terminando a síntese proteica e resultando em morte celular nos microrganismos suscetíveis. A *fidaxomicina* tem espectro de ação muito estreito, limitado aos aeróbicos e anaeróbicos gram-positivos. Embora tenha atividade contra estafilococos e estreptococos, ela é usada principalmente por sua atividade bactericida contra *Clostridium difficile*. Devido ao seu lugar de ação singular, não foi documentada resistência cruzada com outras classes de antimicrobianos. Após administração oral, a *fidaxomicina* tem absorção sistêmica mínima e permanece primariamente dentro do trato gastrintestinal (TGI). Isso é ideal para o tratamento de infecção por *C. difficile*, que ocorre no intestino. Essa característica provavelmente também contribui para a baixa taxa de efeitos adversos; os mais comuns incluem náuseas, êmese e dor abdominal. Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, dispneia e prurido. A *fidaxomicina* deve ser usada com cautela em pacientes com alergia a macrolídeos, pois podem estar sob maior risco de hipersensibilidade. Anemia e neutropenia são raramente observadas.

booksmedicos.org

## VII. CLORANFENICOL

O uso do *cloranfenicol*, um antimicrobiano de amplo espectro, é restrito a infecções de alto risco, para as quais não existe alternativa.

### A. Mecanismo de ação

O *cloranfenicol* se liga reversivelmente à subunidade ribossomal bacteriana 50S e inibe a síntese proteica na reação de peptidiltransferase (Fig. 39.2). Devido a alguma semelhança dos ribossomas mitocondriais de mamíferos e dos bacterianos, a síntese proteica e de trifosfato de adenosina (ATP) nessas organelas pode ser inibida com níveis elevados circulantes de *cloranfenicol*, produzindo toxicidade na medula óssea. (Nota: a formulação oral de *cloranfenicol* foi retirada do mercado nos EUA devido à sua toxicidade.)

### B. Espectro antibacteriano

O *cloranfenicol* é ativo contra vários tipos de microrganismos, entre os quais clamídeas, riquétsias, espiroquetas e anaeróbios. Ele é primariamente bacteriostático, mas, dependendo da concentração e do microrganismo, pode ser bactericida.

### C. Resistência

A resistência é oferecida pela presença de enzimas que inativam o *cloranfenicol*. Outros mecanismos incluem diminuição da capacidade de penetrar no microrganismo e alterações do local de ligação ribossomal.

### D. Farmacocinética

O *cloranfenicol* é administrado por via IV e amplamente distribuído pelo organismo. Ele alcança concentrações terapêuticas no LCS. O *cloranfenicol* sofre biotransformação hepática a um glicuronídeo inativo que é secretado pelos túbulos renais e eliminado na urina. É necessário reduzir a dosagem em pacientes com disfunção hepática ou cirrose. Ele também é secretado no leite e deve ser evitado em mulheres lactantes.

### E. Efeitos adversos

1. **Anemias:** Os pacientes podem desenvolver anemia dose-dependente, anemia hemolítica (vista em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase) e anemia aplástica. (Nota: a anemia aplástica é independente da dose e pode ocorrer depois que o tratamento termina.)

2. **Síndrome do bebê cinzento:** Os recém-nascidos têm baixa capacidade para glicuronizar o *cloranfenicol* e têm função renal subdesenvolvida. Portanto, os neonatos têm baixa capacidade de excretar o fármaco, o qual acumula em níveis que interferem na função dos ribossomas mitocondriais. Isso leva à má alimentação, à depressão respiratória, ao colapso cardiovascular, à cianose (daí o nome de "bebê cinzento") e à morte. Adultos que recebem doses muito elevadas também podem exibir esse efeito tóxico.

3. **Interações farmacológicas:** O *cloranfenicol* inibe algumas das oxidases hepáticas de função mista e, assim, bloqueia a biotransformação de fármacos como *varfarina* e *fenitoína*, aumentando suas concentrações e potencializando seus efeitos.

booksmedicos.org

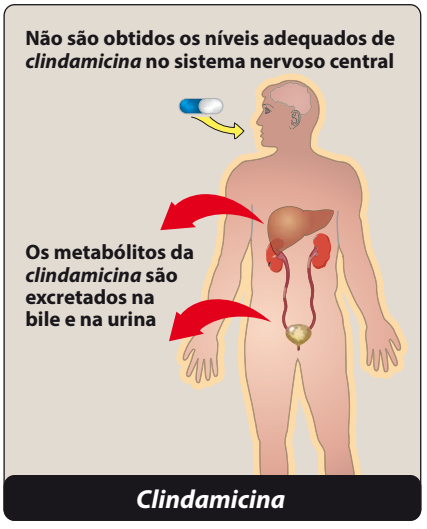



**Figura 39.15**
Administração e destino da *clindamicina*.

## VIII. CLINDAMICINA

A *clindamicina* tem o mesmo mecanismo de ação da *eritromicina*. Ela é usada primariamente no tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos, incluindo MRSA e estreptococos e bactérias anaeróbicas. Os mecanismos de resistência são os mesmos da *eritromicina*, e foi descrita resistência cruzada. *C. difficile* sempre é resistente à *clindamicina*, e a utilidade desse fármaco contra anaeróbicos Gram-negativos (p. ex., *Bacteroides sp.*) está diminuindo devido ao aumento da resistência. A *clindamicina* está disponível em formulações IV e orais, mas o uso da forma oral é limitado pela intolerância gastrintestinal. Ela se distribui bem em todos os líquidos corporais, incluindo ossos, mas penetra pouco no LCS. A *clindamicina* sofre extensa biotransformação oxidativa a produtos inativos e é primeiramente excretada na bile. A baixa eliminação urinária limita sua utilidade clínica contra infecções do trato urinário (Fig. 39.15). Foi relatado acúmulo em pacientes com comprometimento grave da função renal ou insuficiência hepática. Além de urticária, o efeito adverso mais comum é diarreia, que pode representar uma colite pseudomembranosa grave por supercrescimento de *C. difficile.* A administração oral de *metronidazol* ou *vancomicina* em geral é eficaz para controlar esse grave problema.

## IX. QUINUPRISTINA + DALFOPRISTINA

*Quinupristina + dalfopristina* é uma mistura de duas estreptograminas na proporção de 30 para 70, respectivamente. Devido aos efeitos adversos significativos, o fármaco é reservado normalmente para o tratamento de *E. faecium* resistente à vancomicina (VRE) grave, na ausência de outras opções terapêuticas.

### A. Mecanismo de ação

Cada componente dessa associação se fixa a um local separado do ribossoma bacteriano 50S. *Dalfopristina* interrompe o alongamento, interferindo com a adição de novos aminoácidos na cadeia peptídica. *Quinupristina* previne o alongamento de modo similar ao dos macrólidos e causa a liberação de cadeias peptídicas incompletas. Assim, eles interrompem a síntese proteica sinergicamente. A associação é bactericida e tem um longo EPA.

### B. Espectro antibacteriano

A associação é ativa primariamente contra cocos gram-positivos, incluindo os resistentes a outros antimicrobianos. O uso primário é no tratamento de infecções por *E. faecium*, incluindo cepas VRE contra as quais é bacteriostática. O fármaco não é eficaz contra *E. faecalis*.

### C. Resistência

Processos enzimáticos comumente causam resistência a esses fármacos. Por exemplo, a presença de enzimas ribossomais que metilam o local de ligação no RNA ribossomal 23S bacteriano podem interferir na ligação da *quinupristina*. Em alguns casos, a modificação enzimática pode alterar a ação de bactericida para bacteriostática. A acetiltransferase associada a plasmídeo inativa a *dalfopristina*. Uma bomba de efluxo ativa pode diminuir os níveis dos antimicrobianos na bactéria.

booksmedicos.org

### D. Farmacocinética

*Quinupristina + dalfopristina* são fármacos IV (o fármaco é incompatível com meio salino). A associação é particularmente útil contra microrganismos intracelulares (p. ex., VRE) devido à excelente penetração nos macrófagos e neutrófilos. Os níveis no LCS são baixos. Ambos os compostos são biotransformados no fígado, com excreção principalmente pelas fezes.

### E. Efeitos adversos

Irritação venosa ocorre comumente quando *quinupristina + dalfopristina* são administradas por meio de uma via periférica em vez de central. Ocorre hiperbilirrubinemia em cerca de 25% dos pacientes, resultado da competição dos antimicrobianos pela excreção. Foram relatadas artralgia e mialgia quando são usadas dosagens maiores. *Quinupristina + dalfopristina* inibem a isoenzima CYP3A4, e a administração concomitante de fármacos que são biotransformados por essa via pode causar toxicidade.

## X. LINEZOLIDA

*Linezolida* é uma oxazolidinona sintética desenvolvida para combater microrganismos gram-positivos resistentes, como MRSA, VRE e estreptococos resistentes a *benzilpenicilina*.

### A. Mecanismo de ação

A *linezolida* se liga ao RNA ribossomal bacteriano 23S da subunidade 50S, inibindo a formação do complexo de iniciação 70S (Fig. 39.2).

### B. Espectro antibacteriano

A ação antibacteriana da *linezolida* está direcionada primariamente contra microrganismos gram-positivos, como estafilococos, estreptococos e enterococos, bem como espécies de *Corynebacterium* e *Listeria monocytogenes* (Fig. 39.16). Ela também é moderadamente ativa contra *Mycobacterium tuberculosis* e pode ser usada contra cepas resistentes. Contudo, seu principal uso clínico é contra os microrganismos gram-positivos resistentes. Como outros fármacos que interferem na síntese proteica bacteriana, a *linezolida* é bacteriostática. Entretanto, é bactericida contra estreptococos. A *linezolida* é uma alternativa à *daptomicina* contra infecções causadas por VRE. O uso da *linezolida* para o tratamento de bacteremia por MRSA não é recomendado.

### C. Resistência

A resistência ocorre primariamente via redução de ligação no local alvo. Diminuição de suscetibilidade e resistência foram relatadas em *S. aureus* e *Enterococcus sp.* Não ocorre resistência cruzada com outros inibidores de síntese proteica.

### D. Farmacocinética

A *linezolida* é completamente absorvida após a administração oral. Também está disponível uma preparação de uso IV. O fármaco se distribui amplamente pelo organismo. Embora a via metabólica da *linezolida* não esteja totalmente determinada, sabe-se que é biotransformada por oxidação a dois metabólitos inativos. O fármaco é excretado por via

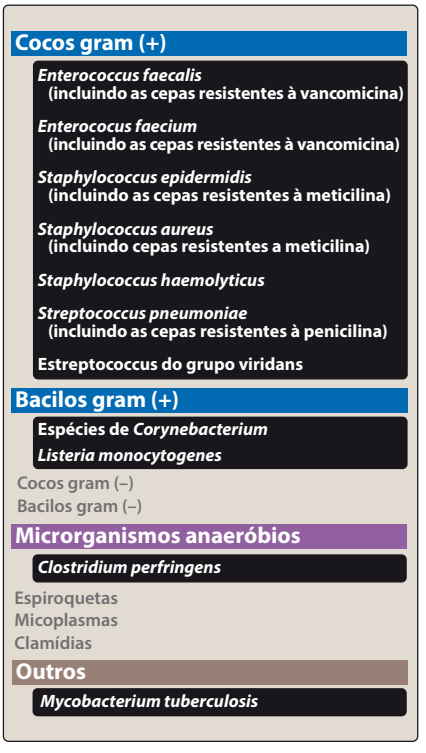



**Figura 39.16**
Espectro antimicrobiano da *linezolida*.

booksmedicos.org

renal e não renal. Não é necessário alterar a dosagem por disfunção renal ou hepática.

### E. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são distúrbio gastrintestinal, náuseas, diarreia, cefaleia e urticária. Foi relatada trombocitopenia, principalmente em pacientes que foram tratados por mais de 10 dias. A *linezolida* tem atividade monoaminoxidase não seletiva e pode causar síndrome serotonínica se for administrada concomitantemente com grande quantidade de alimentos contendo tiramina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). A condição é reversível se o fármaco for descontinuado. O uso por período de mais de 28 dias foi associado a neuropatia periférica irreversível e neurite óptica (causando cegueira), limitando sua utilidade para tratamentos prolongados.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

39.1 Qual das seguintes associações de antimicrobianos é imprópria com base no antagonismo por atuar no mesmo local de ação?

A. *Clindamicina* + *eritromicina*.
B. *Doxiciclina* + *amoxicilina*.
C. *Tigeciclina* + *azitromicina*.
D. *Ciprofloxacino* + *amoxicilina*.

Resposta correta = A. *Clindamicina* e *eritromicina* têm o mesmo local de ação na subunidade 50S do ribossoma e podem resultar em antagonismo, tornando ambas inativas. Elas também apresentam resistência cruzada.

39.2 Crianças com menos de 8 anos não devem receber tetraciclinas, porque esses fármacos:

A. Causam ruptura dos tendões.
B. Depositam-se nos tecidos em calcificação.
C. Não alcançam o LCS.
D. Podem causar anemia aplástica.

Resposta correta = B. As tetraciclinas são contraindicadas nesse grupo etário porque se depositam nos tecidos em calcificação, como dentes e ossos, e assim podem retardar o crescimento. A *ciprofloxacina* pode interferir na formação da cartilagem e causar ruptura de tendões, sendo também contraindicada para crianças, mas é uma fluoroquinolona. As tetraciclinas não alcançam o LCS. Elas não causam anemia aplástica, propriedade em geral associada ao *cloranfenicol*.

39.3 Uma mulher de 30 anos, grávida, tem celulite causada por MRSA. Qual dos seguintes antimicrobianos será a opção mais apropriada para tratamento ambulatorial?

A. *Doxiciclina*.
B. *Clindamicina*.
C. *Quinupristina + dalfopristina*.
D. *Tigeciclina*.

Resposta correta = B. A *clindamicina* é a opção mais segura para o combate ao MRSA na gestante. *Doxiciclina* e *tigeciclin*a podem atravessar a placenta e causar danos ao feto. Além disso, *quinupristina + dalfopristina* e *tigeciclina* só estão disponíveis para uso IV e não são apropriadas para tratamento antimicrobiano domiciliar para a indicação apresentada.

39.4 Uma paciente recebe alta hospitalar com prescrição de clindam*i*cina por 3 semanas. Qual dos seguintes efeitos adversos potenciais deve ser discutido com ela?

A. Hiperbilirrubinemia.
B. Nefrotoxicidade.
C. Diarreia por *C. difficile*.
D. Pseudotumor cerebral.

Resposta correta = C. A *clindamicina*, entre outros antimicrobianos, está associada com o desenvolvimento de colite pseudomembranosa e *C. difficile*, devido à ruptura na flora intestinal normal, particularmente com tratamentos prolongados. Hiperbilirrubinemia está associada com *quinupristina + dalfopristina*; nefrotoxicidade está associada com aminoglicosídeos; e o pseudotumor cerebral pode ocorrer com tetraciclinas.

booksmedicos.org

# Quinolonas, antagonistas do ácido fólico e antissépticos do trato urinário

# 40

Timothy P. Gauthier e Nathan R. Unger

## I. FLUOROQUINOLONAS

O *ácido nalidíxico* é o precursor de todas as fluoroquinolonas, uma classe de antimicrobianos feitos pelo homem. Mais de 10 mil análogos das fluoroquinolonas foram sintetizados, incluindo vários com amplas aplicações clínicas. As fluoroquinolonas usadas hoje oferecem maior eficácia, espectro de atividade antimicrobiana mais amplo e maior segurança do que suas predecessoras. Infelizmente, o uso das fluoroquinolonas foi ligado estreitamente a infecções por *Clostridium difficile* e à propagação da resistência antimicrobiana em muitos microrganismos (p. ex., resistência à *meticilina* em estafilococos). O efeito desfavorável das fluoroquinolonas na indução e propagação de resistência antimicrobiana é denominado algumas vezes "dano colateral", um termo que também está associado com cefalosporinas de terceira geração (p. ex., *ceftazidima*). As fluoroquinolonas e outros antimicrobianos discutidos neste capítulo estão enumerados na Figura 40.1.

### A. Mecanismo de ação

As fluoroquinolonas entram na bactéria através de canais de porina e exibem efeitos antimicrobianos na DNA-girase (topoisomerase bacteriana II) e topoisomerase bacteriana IV. A inibição da DNA-girase resulta em relaxamento do DNA superespiralado, promovendo quebra da fita de DNA. A inibição da topoisomerase IV impacta a estabilização cromossomal durante a divisão celular, interferindo com a separação do DNA recém-replicado. Em microrganismos gram-negativos (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*), a inibição da DNA-girase é mais significativa do que a da topoisomerase IV, ao passo que, nos gram-positivos (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*), é o contrário. Fármacos com maior atividade na topoisomerase IV (p. ex., *ciprofloxacino*) não devem ser usados contra infecções por *S. pneumoniae*, e aqueles com maior atividade na topoisomerase II (p. ex., *moxifloxacino*) não devem ser usados contra infecções por *P. aeruginosa*.

| FLUOROQUINOLONAS |
|---|
| *Ácido nalidíxico* |
| *Ciprofloxacino* |
| *Levofloxacino* |
| *Moxifloxacino* |
| *Norfloxacino* |
| *Ofloxacino* |
| **INIBIDORES DA SÍNTESE DE FOLATO** |
| *Mafenida* |
| *Sulfadiazina de prata* |
| *Sulfassalazina* |
| **INIBIDORES DA REDUÇÃO DE FOLATO** |
| *Pirimetamina* |
| *Trimetoprima* |
| **COMBINAÇÃO DE INIBIDORES DA SÍNTESE E DE REDUTORES DE FOLATO** |
| *Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetropima)* |
| **ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS** |
| *Metenamina* |
| *Nitrofurantoína* |

**Figura 40.1**
Resumo dos fármacos descritos neste capítulo.

booksmedicos.org

## B. Espectro antimicrobiano

As fluoroquinolonas são bactericidas e exibem efeito -cida-dependente de área sob a curva (ASC)/concentração inibitória mínima (CIM). A atividade bactericida é mais acentuada conforme a concentração sérica do fármaco aumenta cerca de 30 vezes a CIM da bactéria. Em geral, as fluoroquinolonas são eficazes contra microrganismos gram-negativos (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa, Haemophilus influenzae*), microrganismos atípicos (*Legionelaceae*, *Clamidiaceae*), microrganismos gram-positivos (estreptococos) e algumas micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*). Em geral, as fluoroquinolonas não são usadas contra infecções por *Staphylococcus aureus* ou enterococos. Elas não são eficazes contra sífilis e têm utilidade limitada contra *Neisseria gonorrhoeae*, devido à resistência disseminada pelo mundo. Algumas vezes, *levofloxacino* e *moxifloxacino* são referidos como fluoroquinolonas respiratórias, porque têm excelente atividade contra *S. pneumoniae*, que é uma causa comum de pneumonia adquirida comunitariamente (CAP, do inglês *community-acquired pneumonia*). O *moxifloxacino* tem atividade contra vários anaeróbios. As fluoroquinolonas são comumente consideradas alternativas para pacientes com comprovada alergia grave a β-lactâmicos.

As fluoroquinolonas podem ser classificadas em "gerações" com base nos seus alvos microbianos. A quinolona não fluorada, *ácido nalidíxico*, é considerada de primeira geração, com espectro estreito de microrganismos suscetíveis. *Ciprofloxacino* e *norfloxacino* pertencem à segunda geração, devido à sua atividade contra gram-negativos aeróbicos e bactérias atípicas. Além disso, essas fluoroquinolonas têm penetração intracelular significativa, permitindo o tratamento de infecções em que as bactérias passam parte de seu ciclo (ou todo o ciclo) no interior da célula hospedeira (p. ex., clamídia, micoplasma e micobactérias). O *levofloxacino* é classificado de terceira geração, devido à maior atividade contra bactérias gram-positivas. Por fim, a quarta geração inclui apenas o *moxifloxacino*, devido à sua atividade contra anaeróbios, bem como microrganismos gram-positivos.

## C. Exemplos de fluoroquinolonas clinicamente úteis

1. **Norfloxacino:** O *norfloxacino* é pouco prescrito, devido à biodisponibilidade oral pobre e à meia-vida curta. É eficaz no tratamento de infecções não sistêmicas, como infecções do trato urinário (ITUs), prostatites e diarreia infecciosa (uso não oficial).

2. **Ciprofloxacino:** O *ciprofloxacino* é eficaz no tratamento de várias infecções sistêmicas causadas por bacilos gram-negativos (Fig. 40.2). Das fluoroquinolonas, ele é o que tem melhor atividade contra *P. aeruginosa,* sendo usado comumente em pacientes com fibrose cística. Com biodisponibilidade de 80%, as formulações intravenosa (IV) e oral são trocadas frequentemente. A diarreia do viajante, causada por *E. coli,* bem como a febre tifoide, causada por *Salmonella typhi*, podem ser tratadas com eficácia com *ciprofloxacino.* O *ciprofloxacino* é usado também como fármaco de segunda escolha no tratamento da tuberculose. Embora geralmente dosificado duas vezes ao dia, há uma formulação de liberação estendida para dose única por dia, que melhora a adesão dos pacientes ao tratamento.

booksmedicos.org

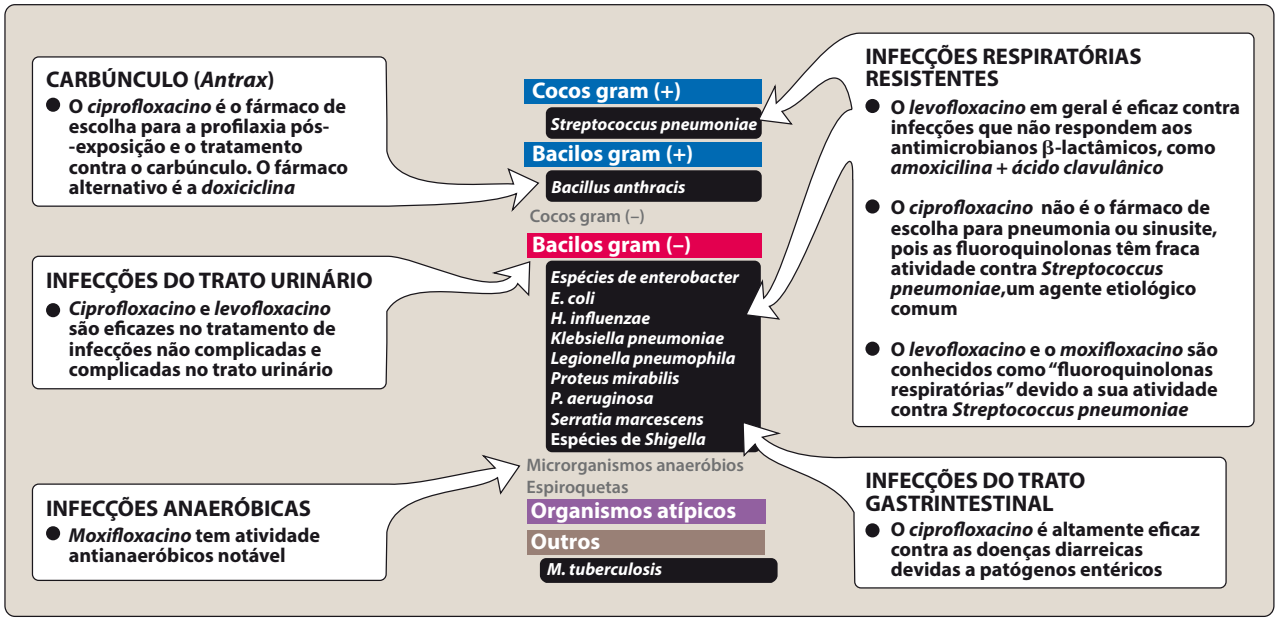



**Figura 40.2**

Aplicações terapêuticas típicas das fluoroquinolonas.

3. **Levofloxacino:** O *levofloxacino* é o L-isômero do *ofloxacino*, substituindo-o amplamente na clínica. Devido a seu amplo espectro de ação, o *levofloxacino* é usado contra uma ampla gama de infecções, incluindo prostatites, infecções na pele, pneumonias adquiridas na comunidade (CAPs) e nosocomiais. Ao contrário do *ciprofloxacino*, o *levofloxacino* tem excelente atividade contra infecções respiratórias por *S. pneumoniae*. O *levofloxacino* tem biodisponibilidade de 100% e é dosificado em dose única por dia.

4. **Moxifloxacino:** O *moxifloxacino* não só tem maior atividade contra microrganismos gram-positivos (p. ex., *S. pneumoniae*) como também tem excelente atividade contra vários anaeróbios, embora tenha sido relatada resistência do *Bacteroides fragilis*. Ele tem pouca atividade contra *P. aeruginosa*. O *moxifloxacino* não se concentra na urina e não é indicado no tratamento de ITUs.

## D. Resistência

Embora a resistência mediada por plasmídeos ou via degradação enzimática não seja uma grande preocupação, ela tem emergido em níveis elevados em bactérias gram-positivas e gram-negativas, primariamente devido a mutações cromossômicas. Existe resistência cruzada entre as quinolonas. Os mecanismos responsáveis pela resistência incluem os descritos a seguir.

1. **Alteração do local de ligação:** Mutações cromossômicas em genes bacterianos (p. ex., gyrA ou parC) têm sido associadas com diminuição da afinidade das fluoroquinolonas pelo local de ação. Topoisomerase IV e DNA-girase podem sofrer mutações.

2. **Diminuição no acúmulo:** A diminuição da concentração intracelular se deve a 1) canais porina e 2) bombas de efluxo. O primeiro

booksmedicos.org

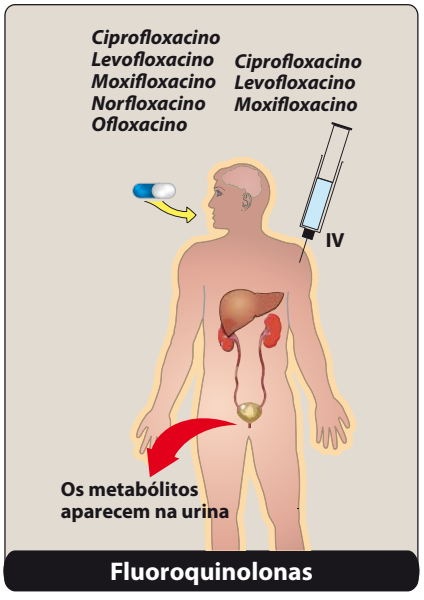



**Figura 40.3**

Administração e destino das fluoroquinolonas.

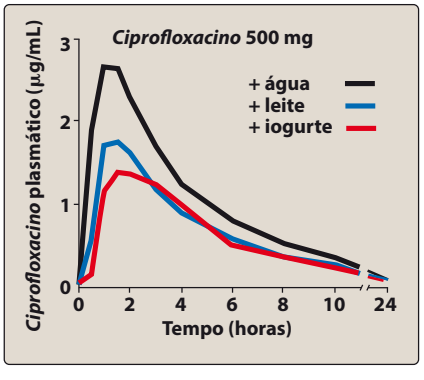



**Figura 40.4**

Efeito do cálcio presente na dieta na absorção de *ciprofloxacino*.

envolve diminuição do número de proteínas porinas na membrana externa das células resistentes, impedindo o acesso do fármaco às topoisomerases intracelulares. O segundo mecanismo bombeia a fluoroquinolona para fora da células.

## E. Farmacocinética

1. **Absorção:** Apenas 35 a 70% do *norfloxacino* administrado por via oral é absorvido, uma taxa menor em comparação a taxa de 85 a 99% das outras fluoroquinolonas (Fig. 40.3). Estão disponíveis preparações para uso IV e oftálmico de *ciprofloxacino*, *levofloxacino* e *moxifloxacino*. A ingestão de fluoroquinolonas com *sucralfato*, de antiácidos contendo alumínio ou magnésio e de suplementos contendo ferro ou zinco pode reduzir a absorção. Cálcio e outros cátions divalentes também interferem na absorção desses fármacos (Fig. 40.4).

2. **Distribuição:** A ligação a proteínas plasmáticas é de 10 a 40%. As fluoroquinolonas se distribuem bem em todos os tecidos e líquidos corporais, o que é uma das suas principais vantagens clínicas. As concentrações são altas nos ossos, na urina (com exceção do *moxifloxacino*), nos rins e no tecido prostático (mas não no líquido prostático); nos pulmões, a concentração excede a do soro. A entrada no líquido cerebrospinal é relativamente baixa para o *ofloxacino*. As fluoroquinolonas também acumulam nos macrófagos e leucócitos polimorfonucleares, tendo, assim, atividade contra microrganismos intracelulares.

3. **Eliminação:** A maioria das fluoroquinolonas é excretada por via renal. Por isso, é preciso ajustar a dosagem na disfunção renal. O *moxifloxacino* é excretado primariamente pelo fígado e não requer ajuste de dosagem na disfunção renal.

## F. Reações adversas

Em geral as fluoroquinolonas são bem toleradas (Fig. 40.5). Como a maioria dos antimicrobianos, os efeitos adversos mais comum desses fármacos são náuseas, êmese e diarreia. Podem ocorrer cefaleia e tonturas ou leve atordoamento. Assim, pacientes com distúrbios do sisterma nervoso central (SNC), como epilepsia, devem ser tratados cautelosamente com esses fármacos. Foram observadas também neuropatia periférica e desregulação da glicemia (hiper ou hipoglicemia). As fluoroquinolonas podem causar fototoxicidade, e pacientes sob medicação com esses fármacos devem ser alertados para usar protetor solar e evitar expor-se excessivamente ao sol. Se ocorrer fototoxicidade, é recomendável suspender o uso. Foi observada erosão da cartilagem articular (artropatia) em animais imaturos expostos às fluoroquinolonas. Portanto, esses fármacos devem ser evitados durante a gestação e a lactação, bem como em crianças até os 18 anos de idade. (Nota: indica-se cuidadosa monitoração de crianças com fibrose cística que recebem fluoroquinolonas contra exacerbações pulmonares agudas.) Aumento do risco de tendinite ou ruptura de tendões também pode ocorrer com o uso sistêmico de fluoroquinolonas. *Moxifloxacino* e outras fluoroquinolonas podem prolongar o intervalo $QT_c$ e, assim, não devem ser usados em pacientes predispostos a arritmias ou naqueles que estão sob tratamento com outros medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. O *ciprofloxacino* pode aumentar os níveis

booksmedicos.org

séricos de *teofilina*, inibindo sua biotransformação (Fig. 40.6). As quinolonas também podem aumentar a concentração sérica de *varfarina*, *cafeína* e *ciclosporina*.

## II. RESUMO DOS ANTAGONISTAS DE FOLATO

Enzimas que precisam de cofatores derivados do folato são essenciais para a síntese de purinas e pirimidinas (precursores de RNA e DNA) e outros compostos necessários para o crescimento e a multiplicação celular. Portanto, na falta de folato, as células não crescem nem se dividem. Para sintetizar o derivado crítico do folato, o ácido tetra-hidrofólico, os humanos precisam obter da dieta o folato pré-formado na forma de ácido fólico. Em contraste, várias bactérias são impermeáveis ao ácido fólico e outros folatos e, por isso, dependem da sua capacidade de sintetizar folato próprio. As sulfonamidas (sulfas) são uma família de antimicrobianos que inibem essa síntese de folato. Um segundo tipo de antagonista do folato – a *trimetoprima* – impede que os microrganismos convertam o ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico com efeitos mínimos nas células humanas capazes de fazer essa conversão. Assim, sulfonamidas e *trimetoprima* interferem na capacidade de uma bactéria infectante de sintetizar o DNA. A associação de *sulfametoxazol* + *trimetoprima* (a denominação genérica para a associação é *cotrimoxazol*) resulta em uma combinação sinérgica.

## III. SULFONAMIDAS

As sulfas raramente são prescritas como fármacos únicos, exceto em países em desenvolvimento, onde continuam sendo empregadas graças a seu baixo custo e à sua eficácia.

### A. Mecanismo de ação

Em vários microrganismos, o ácido di-hidrofólico é sintetizado de ácido paraminobenzoico (PABA), pteridina e glutamato (Fig. 40.7). Todas as sulfonamidas usadas atualmente na clínica são análogos sintéticos do PABA. Devido à sua semelhança estrutural com o PABA, elas competem com esse substrato pela enzima bacteriana, a di-hidropteroato sintetase. Assim, elas inibem a síntese bacteriana de ácido di-hidrofólico e, por isso, a formação dos cofatores essenciais. As sulfas, incluindo o *cotrimoxazol*, são bacteriostáticas.

### B. Espectro antibacteriano

As sulfonamidas são ativas contra infecções no trato urinário por *Enterobacteriaceae* selecionada e *Nocardia*. Além disso, a *sulfadiazina* em associação com o inibidor da di-hidrofolato redutase, *pirimetamina*, é o tratamento preferido contra a toxoplasmose. A *sulfadoxina* associada com *pirimetamina* é usada como antimalárico (ver Cap. 43).

### C. Resistência

Bactérias que conseguem obter o folato do ambiente são naturalmente resistentes às sulfonamidas. A resistência bacteriana pode ser adquirida pela transferência de plasmídeos ou por mutações aleatórias. (Nota: microrganismos resistentes a um membro dessa família de fármacos são resistentes a todos.) A resistência em geral é irreversível e pode ser devida 1) à alteração da di-hidropteroato sintetase; 2) à diminuição

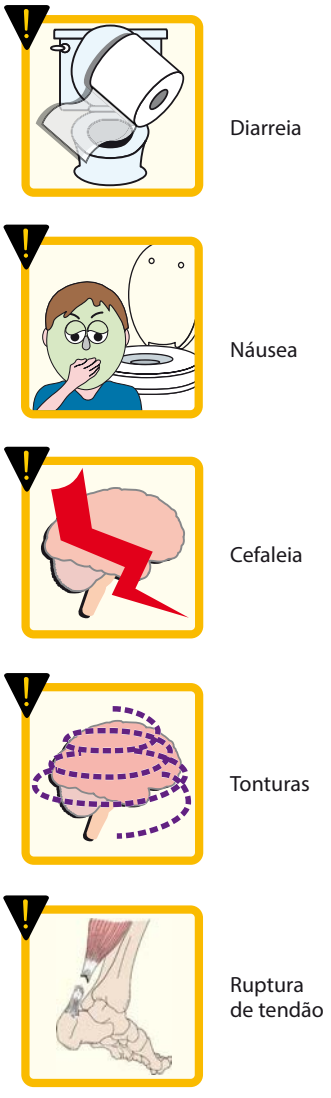



**Figura 40.5**
Alguns efeitos adversos das fluoroquinolonas.

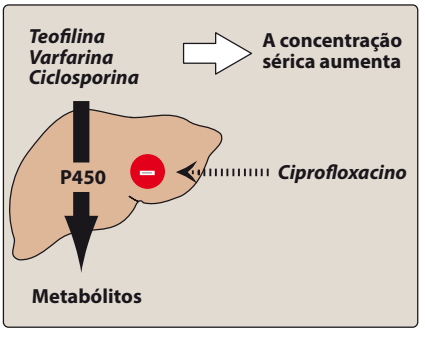



**Figura 40.6**
Interações dos fármacos com as fluoroquinolonas.

booksmedicos.org

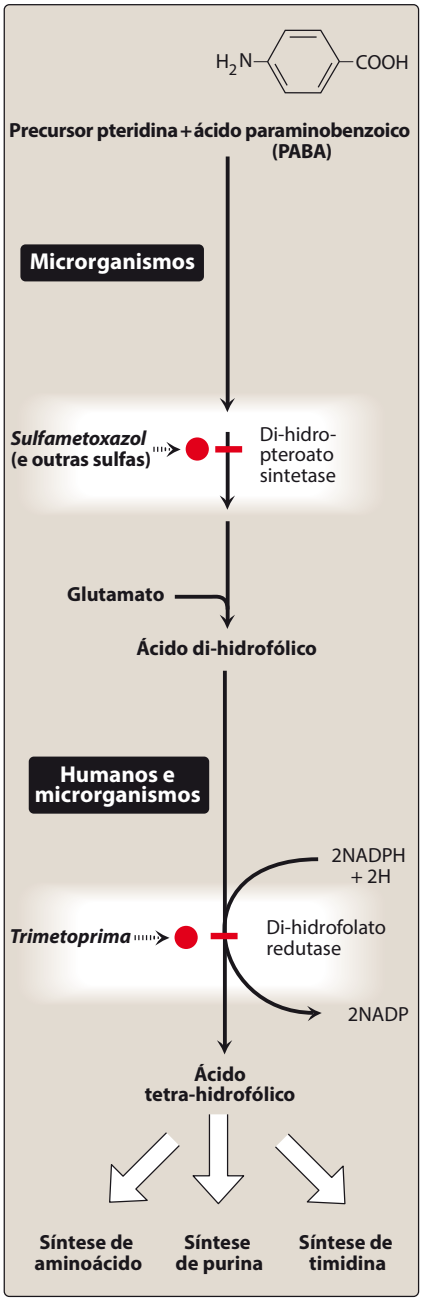



**Figura 40.7**

Inibição da síntese do tetra-hidrofolato por sulfonamidas e *trimetoprima*.

da permeabilidade celular às sulfonamidas ou 3) à maior produção do substrato natural, PABA.

## D. Farmacocinética

1. **Absorção:** Após administração oral, a maioria das sulfonamidas é bem absorvida (Fig. 40.8). A *sulfassalazina* é exceção. Ela não é absorvida quando administrada por via oral ou como supositório e, por isso, é reservada para o tratamento da doença inflamatória crônica intestinal (p. ex., colite ulcerativa). (Nota: a flora intestinal local divide a *sulfassalazina* em sulfapirina e 5-aminossalicilato, e este último exerce efeito anti-inflamatório. A absorção da sulfapirina pode causar toxicidade em pacientes que são acetiladores lentos.) Sulfas por via IV em geral são reservadas para pacientes incapazes de tomar preparações orais. Devido ao risco de sensibilização, geralmente as sulfas não são aplicadas topicamente. Contudo, em unidades de queimados, cremes de *sulfadiazina de prata* ou *acetato de mafenida* ($\alpha$-amino-p-tolueno-sulfonamida) são eficazes na redução da sepse associada a queimaduras, pois previnem a colonização de bactérias. (Nota: a *sulfadiazina de prata* é preferida porque a *mafenida* provoca dor na aplicação, e sua absorção pode contribuir para distúrbios acidobásicos.)

2. **Distribuição:** Na circulação, as sulfas estão ligadas à albumina sérica em extensão dependente da constante de ionização ($pK_a$) do fármaco. Em geral, quanto menor o $pK_a$, maior a ligação. As sulfas se distribuem por toda a água corporal e penetram bem o líquido cerebrospinal – mesmo na ausência de inflamação. Elas também atravessam a barreira placentária e entram nos tecidos fetais.

3. **Biotransformação:** As sulfas são acetiladas e conjugadas, primariamente, no fígado. O produto acetilado é isento de atividade antimicrobiana, mas retém o potencial tóxico de precipitar em pH neutro ou ácido. Isso causa cristalúria ("formação de cálculos"; ver a seguir) e, assim, potencialmente lesa os rins.

4. **Excreção:** As sulfas são eliminadas por filtração glomerular e secreção, obrigando ao ajuste da dosagem na disfunção renal. As sulfonamidas podem ser eliminadas no leite.

## E. Efeitos adversos

1. **Cristalúria:** Pode-se desenvolver nefrotoxicidade como resultado da cristalúria (Fig. 40.9). Hidratação adequada e alcalinização da urina podem prevenir o problema, reduzindo a concentração do fármaco e promovendo sua ionização.

2. **Hipersensibilidade:** Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, como urticária, angioedema ou síndrome de Stevens-Johnson. Quando os pacientes relatam alergia prévia a sulfonamidas, é importante obter descrição da reação para orientar o tratamento apropriado.

3. **Distúrbios hematopoiéticos:** Anemia hemolítica é encontrada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Também podem ocorrer granulocitopenia e trombocitopenia. Têm sido relatadas reações fatais de agranulocitose, anemia aplástica e outras discrasias sanguíneas associadas.

booksmedicos.org

4. **Icterícia nuclear (*kernicterus*):** Esse distúrbio pode ocorrer em recém-nascidos, pois a sulfa desloca a bilirrubina dos locais de ligação na albumina sérica. A bilirrubina fica livre para entrar no SNC, pois a barreira hematencefálica do recém-nascido ainda não está completamente desenvolvida.

5. **Potencialização de fármacos:** Ocorre potencialização temporária do efeito anticoagulante da *varfarina* devido ao seu deslocamento dos locais de ligação na albumina sérica. A concentração sérica de *metotrexato* também pode aumentar por seu deslocamento.

6. **Contraindicações:** Devido ao risco de icterícia nuclear, as sulfas devem ser evitadas em recém-nascidos e crianças com menos de 2 meses, bem como em gestantes a termo. As sulfonamidas não devem ser administradas em pacientes sob tratamento com *metenamina*, pois elas podem cristalizar na presença de formaldeído produzido por este fármaco (Fig. 40.10).

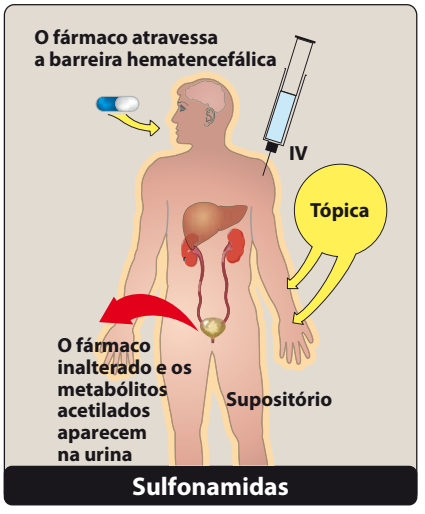



**Figura 40.8**
Administração e destino das sulfonamidas.

## IV. TRIMETOPRIMA

A *trimetoprima*, um inibidor potente da di-hidrofolato redutase bacteriana, tem espectro antibacteriano similar ao das sulfonamidas. Ela é associada com mais frequência a *sulfametoxazol*, produzindo a combinação denominada *cotrimoxazol*.

### A. Mecanismo de ação

A forma ativa do folato é o derivado tetra-hidro formado pela redução do ácido di-hidrofólico pela di-hidrofolato redutase. Essa reação enzimática (Fig. 40.7) é inibida pela *trimetoprima*, diminuindo a disponibilidade do cofator tetra-hidrofolato necessário para síntese de purina, pirimidina e aminoácidos. A redutase bacteriana tem afinidade muito maior pela *trimetoprima* do que a enzima dos mamíferos, o que causa a toxicidade seletiva do fármaco.

### B. Espectro antibacteriano

O espectro antimicrobiano da *trimetoprima* é similar ao do *sulfametoxazol*. Contudo, a *trimetoprima* é entre 20 e 50% mais potente do que as sulfonamidas. Ela pode ser usada isoladamente no tratamento de ITUs agudas e no tratamento de prostatite bacteriana (embora as fluoroquinolonas sejam preferidas).

### C. Resistência

A resistência das bactérias gram-negativas é devida à presença de uma di-hidrofolato redutase alterada que tem menor afinidade pela *trimetoprima*. Bombas de efluxo e diminuição da permeabilidade ao fármaco podem ter participação.

### D. Farmacocinética

A *trimetoprima* é absorvida rápida e completamente após administração oral. Por ser uma base fraca, as concentrações mais elevadas ocorrem nos líquidos prostáticos e vaginais, que são relativamente ácidos. Ela é amplamente distribuída nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o

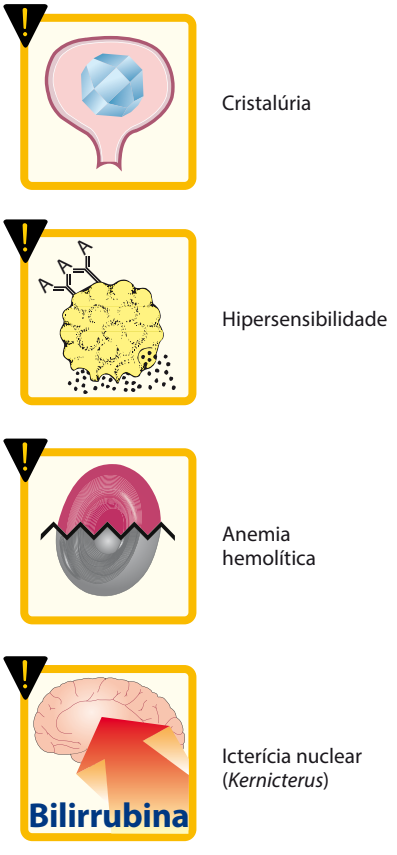



**Figura 40.9**
Algumas reações adversas às sulfonamidas.

booksmedicos.org




**Figura 40.10**
Contraindicação para o tratamento com sulfonamidas.

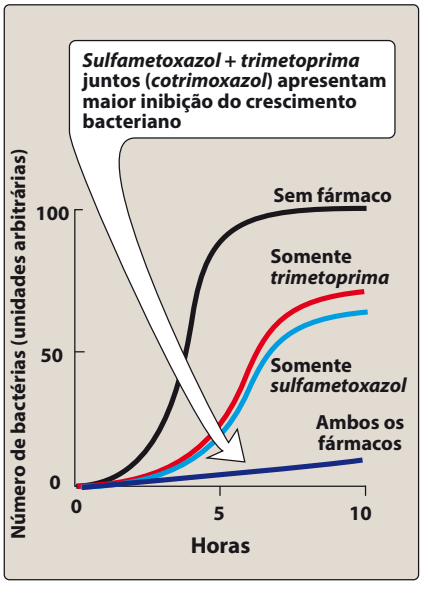



**Figura 40.11**
O sinergismo entre *sulfametoxazol* e *trimetoprima* inibe o crescimento de *E. coli*.

líquido cerebrospinal. A *trimetoprima* sofre alguma O-desmetilação, mas 60 a 80% dela é excretada inalterada por via renal.

### E. Efeitos adversos

A *trimetoprima* pode produzir os efeitos da deficiência de ácido fólico. Esses efeitos incluem anemia megaloblástica, leucopenia e granulocitopenia, especialmente em gestantes e nos pacientes que têm dietas muito pobres. Esses distúrbios sanguíneos podem ser revertidos com a administração simultânea de *ácido folínico*, o qual não entra na bactéria.

## V. COTRIMOXAZOL

A associação de *sulfametoxazol + trimetoprima*, denominada *cotrimoxazol*, apresenta maior atividade antimicrobiana do que quantidades equivalentes de cada um dos fármacos usados individualmente (Fig. 40.11). A associação foi selecionada devido à sua atividade sinérgica e pela similaridade das meias-vidas dos dois fármacos.

### A. Mecanismo de ação

A atividade antimicrobiana sinérgica do *cotrimoxazol* resulta da inibição de duas etapas sequenciais na síntese do ácido tetra-hidrofólico. O *sulfametoxazol* inibe a incorporação do PABA nos precursores do ácido di-hidrofólico, e a *trimetoprima* previne a redução do di-hidrofolato a tetra-hidrofolato (Fig. 40.7).

### B. Espectro antibacteriano

O *cotrimoxazol* tem um espectro de ação antibacteriana mais amplo do que as sulfonamidas isoladas (Fig. 40.12). Ele é eficaz no tratamento de ITUs e infecções do trato respiratório, bem como na pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PJ), toxoplasmose e infecções sistêmicas por salmonela resistente à *ampicilina* e ao *cloranfenicol*. Ele tem atividade contra *S. aureus* resistente à *meticilina* (MRSA, do inglês *methicillin-resistant S. aureus*) e pode ser útil particularmente contra infecções de pele e tecidos moles causadas por esse microrganismo, adquiridas na comunidade. Ele é o fármaco de escolha contra infecções causadas por espécies suscetíveis de *Nocardia* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

### C. Resistência

A resistência à associação *sulfametoxazol + trimetoprima* é menos frequente do que a resistência a cada um dos fármacos usados isoladamente, pois isso exige que a bactéria adquira simultaneamente resistência aos dois fármacos. Resistência significativa tem sido demonstrada em inúmeros microrganismos clinicamente relevantes, incluindo *E. coli* e MRSA.

### D. Farmacocinética

O *cotrimoxazol* em geral é administrado por via oral (Fig. 40.13). A via IV pode ser utilizada em pacientes com pneumonia grave causada por PJ. Os dois fármacos se distribuem por todo o organismo. A *trimetoprima* se concentra no meio relativamente ácido dos líquidos prostáticos, o que explica o uso de *sulfametoxazol + trimetoprima* no tratamento da prostatite. O *cotrimoxazol* facilmente atravessa a barreira hematencefálica. Os dois fármacos e seus metabólitos são excretados na urina.

booksmedicos.org

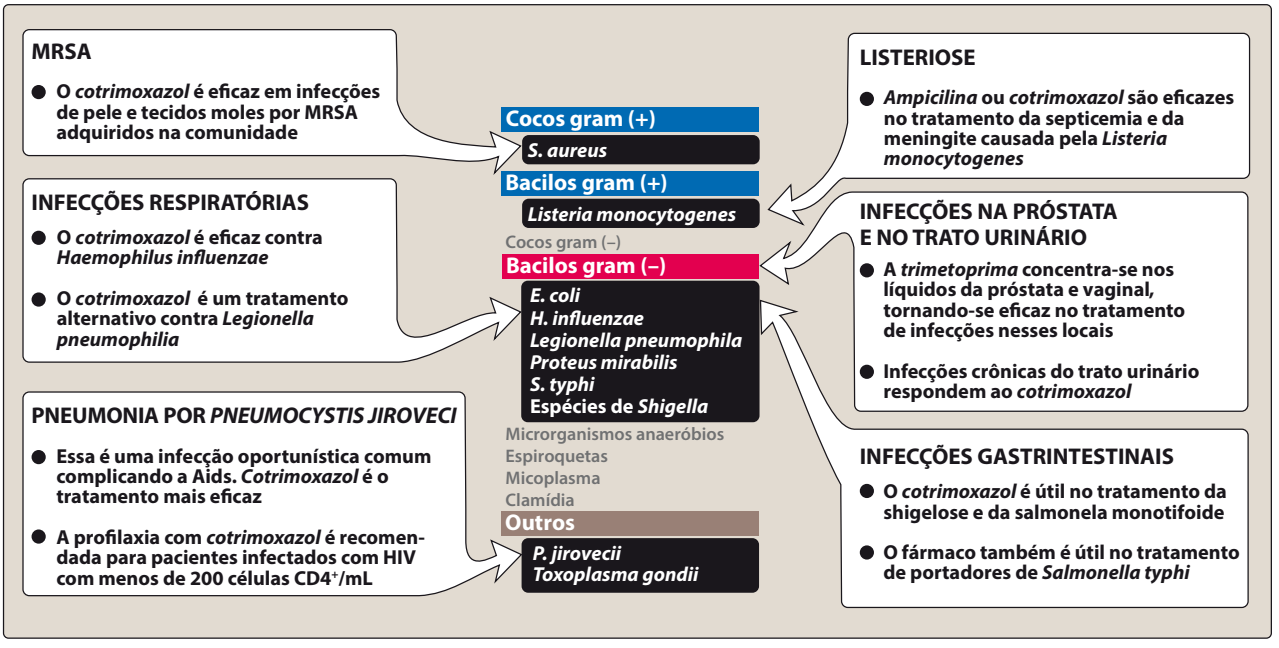



**Figura 40.12**

Aplicações terapêuticas típicas do *cotrimoxazol* (*sulfametoxazol* + *trimetoprima*).
MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina (do inglês *methicillin resistant S. aureus*).

### E. Efeitos adversos

Reações envolvendo a pele são muito comuns e podem ser graves em idosos (Fig. 40.14). Náuseas e êmese são os efeitos adversos gastrintestinais (GI) mais comuns. Glossite e estomatites foram observadas. Pode ocorrer hiperpotassemia, especialmente com dosagens mais elevadas. Anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer e têm sido fatais. Os efeitos hematológicos podem ser revertidos pela administração concomitante de *ácido folínico*, que protege o paciente e não entra no microrganismo. Pode ocorrer anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD devido ao componente *sulfametoxazol*. Pacientes imunocomprometidos com PCP frequentemente apresentam febre, urticária, diarreia e/ou pancitopenia induzidas pelo fármaco. Foi relatado aumento do tempo de protrombina (aumento da relação normalizada internacional [INR, do inglês *international normalized ratio*]) em pacientes que receberam *sulfametoxazol* e *varfarina,* recomendando-se aumento da monitoração quando os dois fármacos são usados simultaneamente. A meia-vida plasmática da *fenitoína* pode ser aumentada devido à inibição da sua biotransformação. Os níveis de *metotrexato* podem aumentar devido ao deslocamento dos locais de ligação na albumina pelo *sulfametoxazol*.

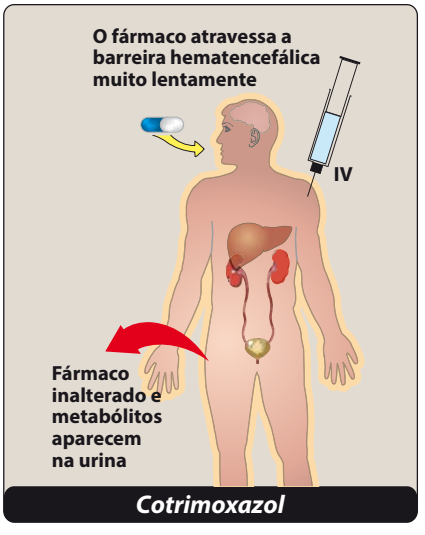



**Figura 40.13**

Administração e destino do *cotrimoxazol*.

## VI. ANTISSÉPTICOS/ANTIMICROBIANOS DO TRATO URINÁRIO

As ITUs são prevalentes em mulheres em idade reprodutiva e em idosos. *E. coli* é o patógeno mais comum, causando cerca de 80% das ITUs superiores e inferiores não complicadas. *Staphylococcus saprophyticus* é o segundo patógeno bacteriano mais comum causador de ITUs. Além do *cotrimoxazol* e das quinolonas mencionadas anteriormente, as ITUs podem ser

booksmedicos.org

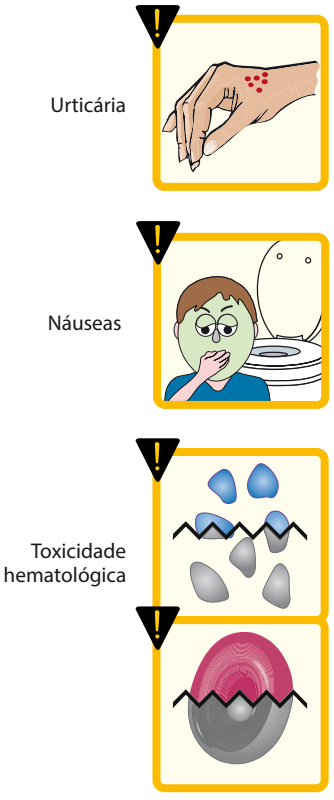



**Figura 40.14**

Algumas reações adversas ao *cotrimoxazol*.

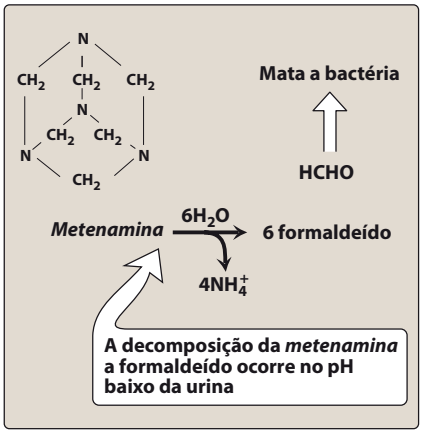



**Figura 40.15**

Formação de formaldeído a partir da *metenamina* em pH ácido.

tratadas com qualquer um dos fármacos denominados antissépticos do trato urinário, incluindo *metenamina*, *nitrofurantoína* e a quinolona *ácido nalidíxico*. Esses fármacos não alcançam níveis antibacterianos na circulação, mas, como se concentram na urina, os microrganismos daquele local podem ser efetivamente eliminados.

## A. Metenamina

1. **Mecanismo de ação:** A *metenamina* se decompõe no pH ácido de 5,5 ou menos na urina, produzindo formaldeído, que atua localmente e é tóxico para a maioria das bactérias (Fig. 40.15). As bactérias não desenvolvem resistência ao formaldeído, o que é a vantagem deste fármaco. (Nota: a *metenamina* é formulada frequentemente com um ácido fraco [p. ex., ácido mandélico ou ácido hipúrico] para manter a acidez da urina. O pH da urina deve ser mantido abaixo de 6. Antiácidos, como o *bicarbonato de sódio*, devem ser evitados.)

2. **Espectro antibacteriano:** A *metenamina* é usada primariamente para o tratamento supressivo crônico para diminuir a frequência das ITUs. O uso rotineiro em pacientes com cateterização urinária crônica para diminuir a bacteriúria associada ao catéter ou a ITU associada ao cateter em geral não é recomendado. A *metenamina* não deve ser usada para tratar ITUs superiores (p. ex., pielonefrite). As bactérias que degradam a ureia e alcalinizam a urina, como as espécies de *Proteus*, geralmente são resistentes à ação da *metenamina*.

3. **Farmacocinética:** A *metenamina* é administrada por via oral. Além de formaldeído, na bexiga se produz íon amônio. Como o fígado rapidamente metaboliza a amônia para formar ureia, a *metenamina* é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática, pois a amônia pode acumular. A *metenamina* se distribui por todos os líquidos corporais, mas não acontece decomposição do fármaco em pH 7,4. Assim, não ocorre toxicidade sistêmica, e o fármaco é eliminado na urina.

4. **Efeitos adversos:** O principal efeito adverso da *metenamina* é o distúrbio GI, embora em doses mais elevadas possam ocorrer albuminúria, hematúria e urticária. O *mandelato de metenamina* é contraindicado em pacientes com insuficiência renal, pois o ácido mandélico pode precipitar. (Nota: sulfonamidas, como o *cotrimoxazol*, reagem com o formaldeído e não podem ser usadas simultaneamente com *metenamina*. A associação aumenta o risco de cristalúria e de antagonismo mútuo.)

## B. Nitrofurantoína

As bactérias sensíveis à *nitrofurantoína* reduzem o fármaco a um intermediário altamente ativo que inibe várias enzimas e danifica o DNA da bactéria. Ela é útil contra *E. coli*, mas outras bactérias gram-negativas comuns do trato urinário podem ser resistentes. Cocos gram-positivos (p. ex., *S. saprophyticus*) são, em geral, suscetíveis. Pode ocorrer anemia hemolítica com uso da *nitrofurantoína* em pessoas deficientes de G6PD. Outros efeitos adversos incluem distúrbios GI, pneumonite aguda e problemas neurológicos. Fibrose pulmonar intersticial ocorreu em pacientes que usaram *nitrofurantoína* cronicamente. O fármaco não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal significativa ou mulheres grávidas a partir da 38ª semana.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

40.1 Um homem de 32 anos se apresenta no consultório com história de tosse produtiva, escarro purulento e dificuldade respiratória. É feito diagnóstico de CAP. É informado que este paciente tem grave alergia à *ampicilina* (anafilaxia). Qual dos seguintes será um tratamento aceitável para esse paciente?

A. *Levofloxacino.*
B. *Ciprofloxacino.*
C. *Penicillina VK.*
D. *Nitrofurantoína.*

Resposta correta = A. *S. pneumoniae* é uma causa comum de CAP, e as fluoroquinolonas *levofloxacino* e *moxifloxacino* garantem boa atividade. O *ciprofloxacino* não atua bem em *S. pneumoniae* e é má escolha para o tratamento da CAP. As penicilinas são uma má escolha considerando a alergia. A *nitrofurantoína* não tem utilidade clínica contra infecções do trato respiratório.

40.2 Uma mulher de 22 anos se apresenta com anamnese de 2 dias de disúria com aumento da frequência e da urgência urinárias. São feitas cultura e análise da urina. Ela é diagnosticada com ITU causada por *E. coli*. Todos os seguintes antimicrobianos são considerados apropriados para o tratamento, EXCETO:

A. *Levofloxacino.*
B. *Cotrimoxazol.*
C. *Moxifloxacino.*
D. *Nitrofurantoína.*

Resposta correta = C. O *moxifloxacino* não se concentra na urina e é ineficaz para o tratamento de ITUs. As demais alternativas são viáveis, e o perfil de resistência da *E. coli* pode ser usado para orientar o tratamento.

40.3 Qual dos seguintes fármacos está corretamente associado com seu efeito adverso?

A. *Levofloxacino* – hiperpotassemia.
B. *Nitrofurantoína* – fibrose pulmonar.
C. *Cotrimoxazol* – encefalopatia hepática.
D. *Metenamina* – nistagmo.

Resposta correta = B. Hiperpotassemia pode ser causada por *cotrimoxazol*, não pelas fluoroquinolonas. Em pacientes com insuficiência hepática, o tratamento com *metenamina* pode ser relacionado à encefalopatia hepática. Nistagmo não está associado com o tratamento com *metenamina*.

40.4 Espera-se que o *cotrimoxazol* seja eficaz contra todos os seguintes microrganismos, EXCETO:

A. *P. aeruginosa.*
B. MRSA adquiridos na comunidade.
C. *Nocardia asteroides.*
D. *S. maltophilia.*

Resposta correta = A. O *cotrimoxazol* é em geral o fármaco de escolha para as alternativas C e D. Ele também é uma excelente opção para o tratamento de infecções de pele e de tecidos moles adquiridas na comunidade.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 41

# Antimicobacterianos

Charles A. Peloquin e Eric Egelund

## I. RESUMO

As micobactérias são bacilos aeróbicos em forma de bastonete que se multiplicam lentamente, a cada de 18 a 24 horas *in vitro*. Suas paredes celulares contêm ácidos micólicos, que lhes conferem a denominação do gênero. Os ácidos micólicos são ácidos graxos β-hidroxilados com cadeias muito longas. As micobactérias produzem paredes celulares altamente lipofílicas, que coram mal com a coloração de Gram. Uma vez corados, os bacilos não descoram facilmente com solventes orgânicos acidificados. Por isso, são denominados ácido-resistentes. As infecções micobacterianas resultam na formação clássica de lesões granulomatosas de crescimento lento, que causam destruição de tecidos em qualquer lugar do organismo.

A *Mycobacterium tuberculosis* pode causar infecção tuberculosa latente (ITBL) e a doença conhecida como tuberculose (TB). (Nota: na ITBL, o paciente está infectado com o *M. tuberculosis*, mas não tem sinais ou sintomas de doença TB ativa.) A TB é a principal causa infecciosa de morte no mundo, e mais de 2 bilhões de pessoas já foram infectadas (cerca de 10 milhões estão nos EUA). Aumentando em frequência, estão doenças causadas por micobactérias não tuberculosas (MNTs); essas espécies incluem *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. kansasii* e *M. fortuitum*. Finalmente, a *M. leprae* causa hanseníase.

O tratamento da TB, em geral, inclui quatro fármacos de primeira linha (Fig. 41.1). Os fármacos de segunda linha são, normalmente, menos eficazes, mais tóxicos e menos estudados. Eles são usados em pacientes que não toleram os fármacos de primeira linha ou que estão infectados por micobactérias resistentes. Nenhum fármaco foi desenvolvido especificamente para infecções por MNTs. Macrolídeos, rifamicinas e aminoglicosídeos são incluídos frequentemente, mas os regimes contra MNTs variam amplamente de acordo com os organismos.

| CONTRA TUBERCULOSE |
|---|
| *Etambutol* |
| *Isoniazida* |
| *Pirazinamida* |
| *Rifabutina* |
| *Rifampicina* |
| *Rifapentina* |
| **CONTRA TUBERCULOSE (2ª escolha)** |
| *Ácido paraminossalicílico* |
| Aminoglicosídeos |
| *Bedaquilina* |
| *Capreomicina* |
| *Ciclosserina* |
| *Etionamida* |
| Fluoroquinolonas |
| Macrolídeos |
| **CONTRA HANSENÍASE** |
| *Clofazimina* |
| *Dapsona* |
| *Rifampicina* |

**Figura 41.1**

Resumo dos fármacos usados no tratamento de infecções causadas por micobactérias.

## II. QUIMIOTERAPIA CONTRA TUBERCULOSE

O *M. tuberculosis* cresce lentamente e exige tratamento que pode durar de meses a anos. A ITBL pode ser tratada por 9 meses com monoterapia por

booksmedicos.org

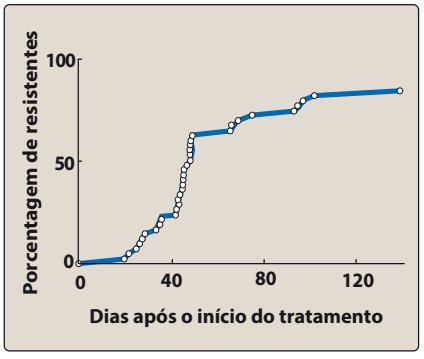



**Figura 41.2**

Porcentagem cumulativa de cepas de *M. tuberculosis* que apresentam resistência à *estreptomicina*.

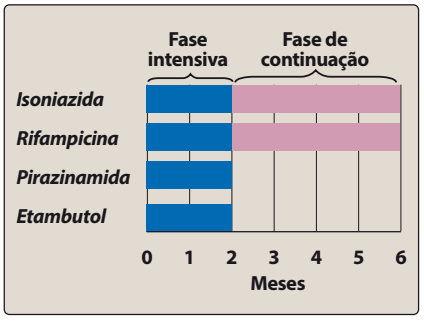



**Figura 41.3**

Um dos vários esquemas de multifármacos recomendados para o tratamento da tuberculose.

*isoniazida* ou com 12 doses (uma por semana) de *isoniazida* (900 mg) e *rifapentina* (900 mg). Já a TB ativa precisa ser tratada com vários fármacos. O tratamento contra a TB suscetível aos fármacos dura no mínimo 6 meses, ao passo que o tratamento da TB multiresistente (TBMR) geralmente dura 2 anos.

## A. Estratégias para retardar a resistência a fármacos

Populações de *M. tuberculosis* contêm pequeno número de organismos que são naturalmente resistentes a algum fármaco em particular. Sob pressão seletiva de tratamentos inadequados, especialmente de monoterapias, essas TBs resistentes podem emergir como população dominante. A Figura 41.2 mostra que a resistência se desenvolve rapidamente em pacientes que recebem somente *estreptomicina*. O tratamento multifármacos é empregado para suprimir esses organismos resistentes. Os fármacos de primeira linha – *isoniazida*, *rifampicina*, *etambutol* e *pirazinamida* – são os preferidos, por sua eficácia alta e incidência de toxicidade aceitável. A *rifabutina* e a *rifapentina* podem substituir a *rifampicina* em certas circunstâncias. A doença ativa requer sempre o regime de tratamento multifármacos e, preferencialmente, três ou mais que comprovem atividade *in vitro* contra o isolado. Embora possa ocorrer melhora clínica nas primeiras semanas, o tratamento deve continuar por muito mais tempo, para eliminar os microrganismos persistentes e prevenir recaídas.

A quimioterapia padrão de curta duração contra a TB inclui *isoniazida*, *rifampicina*, *etambutol* e *pirazinamida* por 2 meses (fase intensiva), seguida de *isoniazida* e *rifampicina* por 4 meses (fase de continuação (Fig. 41.3). Logo que o resultado do teste de sensibilidade estiver disponível, o regime farmacológico pode ser ajustado individualmente. O tratamento de segunda linha contra a TBMR (TB resistente pelo menos a *isoniazida* e *rifampicina*) inclui, normalmente, um aminoglicosídeo (*estreptomicina*, *canamicina* ou *amicacina*) ou *capreomicina* (todos fármacos injetáveis), uma fluoroquinolona (geralmente *levofloxacino* ou *moxifloxacino*), qualquer fármaco de primeira linha que permaneça ativo e um ou mais dentre *ciclosserina*, *etionamida* ou *ácido paraminossalicílico*. Contra a TB ainda mais resistente (XTBMR) podem ser empregados, empiricamente, *clofazimina*, *linezolida* e outros fármacos.

A aderência do paciente ao tratamento pode ser baixa se o regime de multifármacos durar 6 meses ou mais. Uma estratégia de sucesso para obter melhores taxas de tratamentos completos é o tratamento observado diretamente, também conhecido como TOD: os pacientes tomam o medicamento enquanto são observados por um membro da equipe de saúde. O TOD revelou redução da resistência aos fármacos, bem como aumentou as taxas de cura. Nos EUA, a maioria dos departamentos de saúde públicos oferece o TOD.

## B. Isoniazida

A *isoniazida*, junto com a *rifampicina*, é um dos dois fármacos mais importantes contra TB.

1. **Mecanismo de ação:** A *isoniazida* é um pró-fármaco ativado pela catalase-peroxidase micobacteriana (KatG). A *isoniazida* atinge as enzimas proteína transportadora acilredutase (InhA) e β-cetoacil-ACP sintetase (KasA), essenciais para a síntese do ácido micólico. A inibição do ácido micólico resulta em ruptura da parede celular bacteriana.

booksmedicos.org

2. **Espectro antibacteriano:** A *isoniazida* é específica para o tratamento de *M. tuberculosis*, embora o *M. kansasii* possa ser suscetível em concentrações mais elevadas. A maioria das MNTs são resistentes à *isoniazida*. O fármaco é particularmente eficaz contra os bacilos em crescimento rápido e também é ativa contra organismos intracelulares.

3. **Resistência:** A resistência resulta de mutações cromossomais, incluindo 1) mutação ou eliminação do KatG (produzindo mutantes incapazes de ativar o pró-fármaco); 2) mutações variadas das proteínas acil transportadoras; ou 3) expressão aumentada da enzima-alvo InhA. Pode ocorrer resistência cruzada entre *isoniazida* e *etionamida*.

4. **Farmacocinética:** A *isoniazida* é rapidamente absorvida após a administração oral. A absorção é comprometida se a *isoniazida* for tomada junto com alimentos, particularmente os ricos em gorduras. Ela difunde em todos os líquidos corporais, células e material caseoso (tecido necrótico assemelhado ao queijo, produzido nos tubérculos). A concentração no líquido cerebrospinal (LCS) é similar à do soro. A *isoniazida* sofre N-acetilação e hidrólise, resultando em produtos inativos. (Nota: a acetilação da *isoniazida* é regulada geneticamente. Os acetiladores rápidos apresentam meia-vida de 90 minutos, em contraste com as 3 a 4 horas dos acetiladores lentos [Fig. 41.4].) A excreção é por filtração glomerular e secreção, predominantemente como metabólitos (Fig. 41.5). Os acetiladores lentos excretam mais fármaco inalterado.

5. **Efeitos adversos:** Hepatite é o efeito adverso mais grave associado à *isoniazida*. Se a hepatite não é reconhecida e a medicação é continuada, ela pode ser fatal. A incidência aumenta com a idade (acima dos 35 anos), entre os pacientes que também usam *rifampicina* ou entre aqueles que consomem bebida alcoólica diariamente. A neuropatia periférica (manifestada como parestesia nas mãos e nos pés) parece resultar de deficiência relativa de piridoxina. Ela pode ser evitada pela suplementação de 25-50 mg por dia de piridoxina (vitamina $B_6$). Podem ocorrer efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC), incluindo convulsões em pacientes propensos. Reações de hipersensibilidade incluem urticária e febre. Como a *isoniazida* inibe a biotransformação de *carbamazepina* e da *fenitoína* (Fig. 41.6), ela pode potencializar os efeitos adversos desses dois fármacos (p. ex., nistagmo e ataxia).

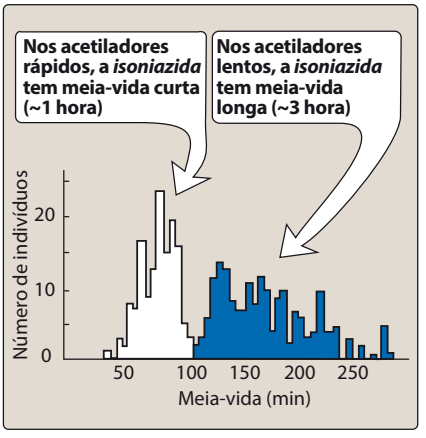



**Figura 41.4**

Distribuição bimodal das meias-vidas de *isoniazida*, causada pela sua acetilação rápida ou lenta.

## C. Rifamicinas: rifampicina, rifabutina e rifapentina

*Rifampicina*, *rifabutina e rifapentina* são todas consideradas rifamicinas – um grupo de antimicrobianos macrocíclicos estruturalmente similares e que são fármacos de primeira escolha contra a TB.

1. **Rifampicina:** *Rifampicina* tem atividade antimicrobiana mais ampla do que a da *isoniazida* e pode ser usada como parte do tratamento contra diferentes infecções bacterianas. Como rapidamente surgem cepas resistentes no monotratamento, ela nunca é usada como único fármaco para tratar a TB ativa.

   a. **Mecanismo de ação:** A *rifampicina* bloqueia a transcrição do RNA, interagindo com a subunidade β da RNA-polimerase DNA-dependente da micobactéria.

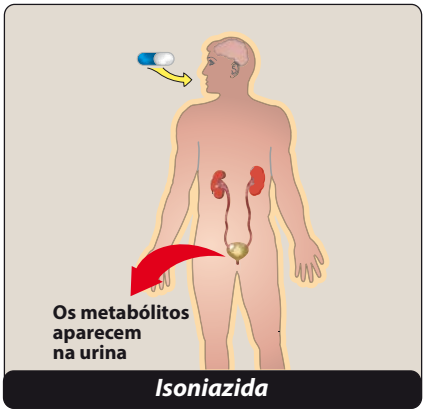



**Figura 41.5**

Administração e destino da *isoniazida*.

booksmedicos.org

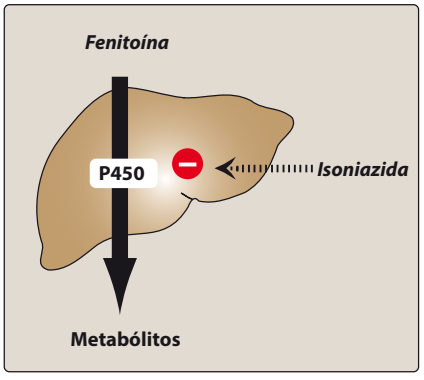



**Figura 41.6**

A *isoniazida* potencializa os efeitos adversos da *fenitoína*.

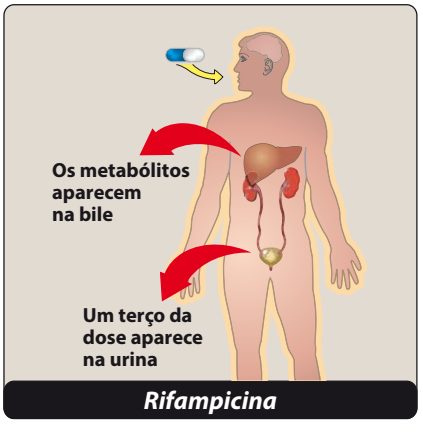



**Figura 41.7**

Administração e destino da *rifampicina*. (Nota: o paciente deve ser alertado de que urina e a secreção lacrimal podem ficar vermelho-alaranjadas.)

**b. Espectro antimicrobiano:** A *rifampicina* é bactericida para micobactérias intra e extracelulares, incluindo *M. tuberculosis*, e MNTs, como M. *kansasii,* e para o complexo *M. avium* (MAC, do inglês *M. avium complex*). Ela é eficaz contra vários microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos e é usada profilaticamente por indivíduos expostos a meningite causada por meningococos ou *Haemophilus influenzae*. *A rifampicina* também é altamente ativa contra a *M. leprae.*

**c. Resistência:** A resistência à *rifampicina* é causada por mutações na afinidade do gene da RNA-polimerase DNA-dependente pelo fármaco.

**d. Farmacocinética:** A absorção é adequada por administração oral. A distribuição da *rifampicina* ocorre para todos os órgãos e líquidos do organismo. As concentrações obtidas no LCS são variáveis, em geral de 10 a 20% da concentração no sangue. O fármaco é captado pelo fígado e sofre circulação êntero-hepática. A *rifampicina* pode induzir as enzimas CYP450 e os transportadores hepáticos (ver Cap. 1), levando a numerosas interações medicamentosas. Sem relação com os efeitos nas enzimas CYP450, a *rifampicina* sofre autoindução, resultando em diminuição da meia-vida na primeira ou segunda semanas de administração. A eliminação da *rifampicina* e de seus metabólitos é primariamente feita por meio da bile nas fezes; pequena fração é excretada pela urina (Fig. 41.7). (Nota: os pacientes devem ser avisados de que urina, fezes e outras secreções coram-se de vermelho-alaranjado. A secreção lacrimal pode até manchar dessa cor as lentes de contato flexíveis.)

**e. Efeitos adversos:** Em geral, a *rifampicina* é bem tolerada. As reações adversas mais comuns incluem náuseas, êmese e urticária. Hepatite e morte por insuficiência hepática são raras. Contudo, o fármaco deve ser usado cautelosamente em pacientes idosos, alcoolistas ou que sofrem de doença hepática crônica. Há aumento modesto na incidência de disfunções hepáticas quando a *rifampicina* é coadministrada com a *isoniazida.* Quando a *rifampicina* é dosificada de modo intermitente, especialmente com doses de 1,2 g ou mais, pode ocorrer síndrome tipo gripe, com febre, calafrios e mialgia, às vezes estendendo-se a insuficiência renal aguda, anemia hemolítica e choque.

**f. Interações farmacológicas:** Como a *rifampicina* induz inúmeras enzimas CYP450 de fase I e enzimas de fase II (ver Cap. 1), ela pode diminuir a meia-vida de fármacos coadministrados e biotransformados por essas enzimas (Fig. 41.8). Isso pode requerer aumento da dosagem de fármacos coadministrados, troca por fármacos menos afetados pela *rifampicina* ou substituição desta por *rifabutina*.

**2. Rifabutina:** A *rifabutina*, um derivado da *rifampicina*, é usada, preferencialmente em pacientes com TB coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que estão recebendo inibidores de proteases ou vários dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs). A *rifabutina* é um indutor menos potente (cerca de 40% a menos) das enzimas CYP450, o que diminui certas interações de fármacos. Os efeitos adversos da

booksmedicos.org

*rifabutina* são similares aos da *rifamicina*, mas também podem ocorrer uveíte, hiperpigmentação cutânea e neutropenia.

3. **Rifapentina:** A *rifapentina* tem maior atividade do que a *rifampicina* nos estudos em animais e *in vitro*, e também tem meia-vida mais longa. Em combinação com a *isoniazida*, a *rifapentina* pode ser usada uma vez por semana em pacientes com ITBL e em pacientes HIV-negativos selecionados com TB pulmonar mínima.

## D. Pirazinamida

A *pirazinamida* é um fármaco sintético, ativo por via oral, de curso curto, usado em associação à *isoniazida*, à *rifampicina* e ao *etambutol*. O mecanismo de ação preciso é desconhecido. A *pirazinamida* precisa ser hidrolisada pela pirazinamidase a ácido pirazinoico, que é a sua forma ativa. Algumas cepas resistentes não têm a enzima pirazinamidase. A *pirazinamida* é ativa contra o bacilo da TB em lesões acídicas e em macrófagos. Ela é distribuída por todo o organismo e entra no LCS. A *pirazinamida* pode contribuir para a toxicidade hepática. A retenção de ácido úrico é comum, mas raramente ocorre ataque de gota. A maior parte do benefício clínico da *pirazinamida* ocorre no princípio do tratamento. Por isso, seu uso é interrompido, em geral, após 2 meses de um tratamento de 6 meses.

## E. Etambutol

O *etambutol* é um bacteriostático específico contra micobactérias. Ele inibe a arabinosiltransferase, enzima importante para a síntese da parede celular das micobactérias. É usado em combinação com *pirazinamida*, *isoniazida* e *rifampicina*, dependendo de dados de cultura e suscetibilidade. (Nota: o *etambutol* pode ser suspenso ao se determinar que o isolado é suscetível a *isoniazida*, *rifampicina* e *pirazinamida*.) O *etambutol* é bem distribuído pelo organismo. A penetração no SNC é mínima, e é questionável sua adequação à meningite tuberculosa. O *etambutol* e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. O efeito adverso mais importante é a neurite óptica, resultando em diminuição da acuidade visual e perda da capacidade de diferenciar o verde e o vermelho. O risco de neurite óptica aumenta com a dosagem e em pacientes com insuficiência renal. A acuidade visual e a discriminação de cores devem ser testadas antes de iniciar o tratamento e periodicamente daí por diante. O *etambutol* diminui a excreção de ácido úrico, por isso é preciso ter cautela com pacientes com gota.

A Figura 41.9 resume algumas das características dos fármacos de primeira escolha para o tratamento da tuberculose.

## F. Fármacos alternativos de segunda linha

São fármacos de segunda linha para o tratamento de TB: *estreptomicina*, *ácido paraminossalicílico*, *capreomicina*, *ciclosserina*, *etionamida*, fluoroquinolonas e macrólidos. Em geral, esses fármacos são menos eficazes e mais tóxicos do que os de primeira linha. A Figura 41.10 resume algumas das características dos fármacos de segunda linha.

1. **Estreptomicina:** A *estreptomicina*, um antimicrobiano aminoglicosídeo, foi um dos primeiros fármacos eficazes contra a TB (ver Cap. 39). Sua ação parece maior contra organismos extracelulares. Infecções decorrentes de microrganismos resistentes à *estreptomicina* podem ser tratadas com *canamicina* ou *amicacina*, às quais esses bacilos continuam sensíveis.

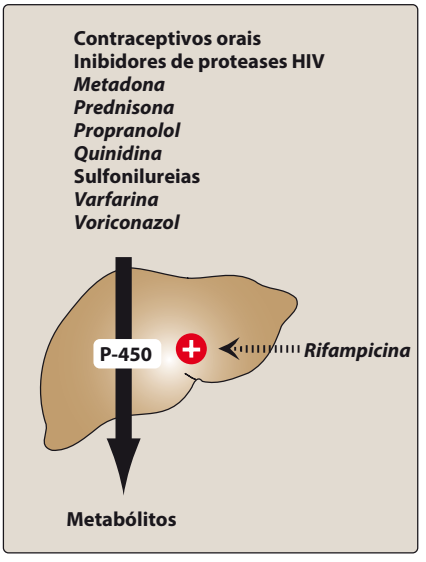



**Figura 41.8**
A *rifampicina* induz o CYP450, o que pode diminuir a meia-vida de fármacos coadministrados e biotransformados por esse sistema.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | EFEITOS ADVERSOS | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| *Etambutol* | Neurite óptica com visão borrada, cegueira verde-vermelha | Avaliar o padrão de acuidade visual e visão colorida; testar mensalmente |
| *Isoniazida* | Elevação das enzimas hepáticas, hepatite, neuropatia periférica | Medir as enzimas hepáticas prévias; repetir se anormais ou se o paciente está sob risco de se tornar sintomático<br>Interações clínicas significativas com *fenitoína* e *carbamazepina* |
| *Pirazinamida* | Náusea, hepatite, hiperuricemia, urticária, dores articulares e gota (raro) | Realizar medida prévia das enzimas hepáticas e ácido úrico; repetir se anormal ou se o paciente está sob risco de se tornar sintomático |
| *Rifampicina* | Hepatite, distúrbios GI, urticária, síndrome tipo gripe, interação significativa com vários fármacos | Realizar medida prévia das enzimas hepáticas e HC; repetir se anormais ou se o paciente está sob risco de se tornar sintomático<br>Advertir o paciente que urina e lágrimas se coram de vermelho-alaranjado |

**Figura 41.9**

Algumas características dos fármacos de primeira escolha para o tratamento da tuberculose.
CSC, contagem sanguínea completa; GI, gastrintestinal; HC, hemograma completo.

2. **Ácido paraminossalicílico:** O *ácido paraminossalicílico* é outro dos medicamentos para tratamento de TB originais. Desde o início da década de 1950 até meados da de 1960, *isoniazida*, *paraminossalicílico* mais *estreptomicina* foi o tratamento padrão, aplicado por 18 meses. Embora amplamente substituído pelo *etambutol* contra a TB suscetível a fármacos, o *paraminossalicílico* permanece um componente importante de vários regimes contra a TBMR.

3. **Capreomicina:** É um peptídeo que inibe a síntese proteica, de administração parenteral. A *capreomicina* é reservada primariamente

| FÁRMACO | EFEITOS ADVERSOS | COMENTÁRIOS |
|---|---|---|
| *Fluoroquinolonas* | Intolerância GI; tendinites, toxicidade SNC incluindo efeitos tipo cafeína | Monitorar TFH; creatinina sérica; NUS; prolongamento do intervalo QT<br>Evitar ingestão concomitante com antiácidos, multivitamínicos ou fármacos contendo cátions bi ou trivalentes |
| *Aminoglicosídeos, capreomicina* | Nefrotoxicidade, ototoxicidade | Não disponível para uso oral. Monitorar toxicidade vestibular, auditiva e renal |
| *Macrolídeos* | Intolerância GI, zumbidos | Monitorar TFH; creatinina sérica; NUS; prolongamento do intervalo QT<br>Monitorar quanto a interações farmacológicas devido a inibição da CYP (exceto *azitromicina*) |
| *Etionamida* | Intolerância GI, hepatotoxicidade, hipotireoidismo | Monitorar TFH, TSH. A maioria dos pacientes apresenta intolerância GI<br>Pode ocorrer resistência cruzada com *isoniazida* |
| *Ácido paramino-salicílico* | Intolerância GI, hepatotoxicidade, hipotireoidismo | Monitorar TFH, TSH. Pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) têm maior risco de anemia hemolítica |
| *Ciclosserina* | Toxicidade ao SNC | Cuidadoso monitoramento quando há depressão, ansiedade, confusão, etc. Pode agravar convulsões em pacientes epiléticos<br>Monitorar a creatinina sérica |

**Figura 41.10**

Algumas características dos fármacos de segunda escolha para o tratamento da tuberculose.
NUS, nitrogênio ureico no sangue; SNC, sistema nervoso central; GI, gastrintestinal; TFH, teste de função hepática; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

booksmedicos.org

para o tratamento da TBMR. É necessária monitoração cuidadosa para evitar a nefro e a ototoxicidade.

4. **Ciclosserina:** É um tuberculostático eficaz por via oral que interrompe a incorporação de d-alanina na parede celular bacteriana. Ela é bem distribuída pelos líquidos orgânicos, incluindo o LCS. A *ciclosserina* é primariamente eliminada, inalterada, na urina. Ocorre acúmulo na insuficiência renal. Os efeitos adversos incluem distúrbios do SNC (p. ex., letargia, dificuldade de concentração, ansiedade e tendência suicida) e convulsões.

5. **Etionamida:** É um análogo estrutural da *isoniazida*, que também interrompe a síntese do ácido micólico. O mecanismo de ação não é idêntico ao da *isoniazida*, mas há certa sobreposição nos padrões de resistência. A *etionamida* é distribuída amplamente pelo organismo, incluindo o LCS. A biotransformação é extensa, mais provável no fígado, a metabólitos ativos e inativos. Os efeitos adversos que limitam o uso incluem náuseas, êmese e hepatotoxicidade. Também foram relatados hipotiroidismo, ginecomastia, alopecia, impotência e efeitos no SNC.

6. **Fluoroquinolonas:** As fluoroquinolonas, especificamente *moxifloxacino* e *levofloxacino*, têm lugar importante no tratamento da TBMR. Algumas MNTs também são suscetíveis. Esses fármacos são discutidos em pormenores no Capítulo 40.

7. **Macrolídeos:** Os macrolídeos *azitromicina* e *claritromicina* são parte do regime contra várias infecções por MNTs, incluindo MAC. A *azitromicina* pode ser priorizada em pacientes com maiores riscos de interações entre fármacos (a *claritromicina* é substrato e inibidor das enzimas CYP450). Pormenores da farmacologia dos macrolídeos estão no Capítulo 39.

8. **Bedaquilina:** A *bedaquilina*, um inibidor da trifosfato de adenosina (ATP) sintetase, é a primeira de uma nova classe de fármacos aprovados para o tratamento da TBMR. A *bedaquilina*, administrada por via oral, é ativa contra vários tipos de micobactérias. Ela pode causar prolongamento do intervalo QT, por isso é recomendado o monitoramento via eletrocardiograma. Por ser substrato da CYP3A4, a administração junto a indutores fortes desse sistema enzimático (p. ex., *rifampicina*) deve ser evitada.

## III. QUIMIOTERAPIA CONTRA HANSENÍASE

A hanseníase (ou doença de Hansen), incomum nos EUA,* é um grande problema em todo o mundo (Fig. 41.11). Ela pode ser tratada de maneira eficaz com *dapsona* e *rifampicina*, acrescentando *clofazimina* nos casos multibacilares (Figura 41.12).

### A. Dapsona

A *dapsona* é relacionada estruturalmente às sulfonamidas e de modo similar inibe a di-hidropteroato sintetase na via de síntese do folato. Ela é bacteriostática para a *M. leprae*, mas cepas resistentes podem ser encontradas.

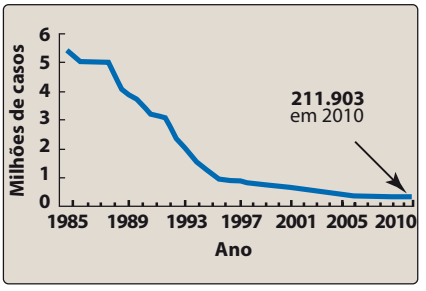



**Figura 41.11**
Registros de prevalência da hanseníase no mundo.




**Figura 41.12**
Paciente com hanseníase. **A.** Antes do tratamento. **B.** Depois de 6 meses de tratamento multifarmacológico.

*N. de R.T. Segundo informação da Fiocruz, o Brasil é o único país que não conseguiu eliminar a propagação da hanseníase (http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/hanseniase-reducao-de-casos-nao-sera-suficiente-para-que-o-pais-elimine-doenca-ate-o-fim-de, capturado em 10/03/2016).

booksmedicos.org

A *dapsona* também é usada no tratamento da pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii* em pacientes imunossuprimidos. É bem absorvida no trato gastrintestinal (TGI) e se distribui por todo o organismo, com concentrações elevadas na pele. Sofre acetilação no fígado. A dapsona e seus metabólitos são eliminados pela urina. Os efeitos adversos incluem hemólise (especialmente em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]), metemoglobinemia e neuropatia periférica.

### B. Clofazimina

A *clofazimina* é um corante fenazina. Seu mecanismo de ação pode envolver a ligação ao DNA, embora mecanismos alternativos tenham sido propostos. Sua propriedade redox pode levar à formação de radicais de oxigênio citotóxicos, que são tóxicos para a bactéria. A *clofazimina* é bactericida para a *M. leprae*, e tem atividade potencialmente útil contra a *M. tuberculosis* e as MNTs. Depois da administração oral, a *clofazimina* se acumula nos tecidos, permitindo o tratamento intermitente, mas não entra no SNC. Os pacientes devem ser alertados previamente de que a pele pode adquirir coloração rosada ou marrom-escura. Enterite eosinofílica e outras formas, algumas exigindo cirurgia, foram relatadas. A *clofazimina* tem alguma atividade anti-inflamatória e anti-imune. Assim, pode não ocorrer eritema nodoso hansênico com esse fármaco.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

41.1 Um homem de 35 anos, ex-viciado em heroína, vem sendo mantido com metadona nos últimos 13 meses. Duas semanas atrás, seu teste cutâneo deu positivo para TB (teste PPD), e a radiografia torácica mostrou evidências de infecção no lobo superior direito. O paciente iniciou o tratamento antimicobacteriano padrão. Ele aparece na emergência queixando-se de "sintomas de abstinência". Qual dos seguintes antimicobacterianos provavelmente causou essa reação de abstinência aguda no paciente?

A. *Etambutol*.
B. *Isoniazida*.
C. *Pirazinamida*.
D. *Rifampicina*.
E. *Estreptomicina*.

Resposta correta = D. A *rifampicina* é um potente indutor das enzimas biotransformadoras de fármacos dependentes de CYP450. A duração da ação da *metadona* é dependente de depuração hepática, de forma que o aumento da sua biotransformação diminui a duração e aumenta o risco de sintomas de retirada em indivíduos mantidos com ela. Nenhum dos outros fármacos listados é indutor das enzimas CYP450.

41.2 Um homem de 42 anos, portador do HIV, foi recentemente diagnosticado com TB ativa. Atualmente, está sob regime estável anti-HIV, composto de dois inibidores da protease e dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRNs). Qual é o tratamento mais apropriado contra a TB neste caso?

A. *Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol*.
B. *Rifabutina + isoniazida + pirazinamida + etambutol*.
C. *Rifapentina + isoniazida + pirazinamida + etambutol*.
D. *Rifampicina + moxifloxacino + pirazinamida + etambutol*.
E. *Amicacina + moxifloxacino + ciclosserina + estreptomicina*.

Resposta correta = B. A *rifabutina* é recomendada no lugar da *rifampicina* em pacientes coinfectados com HIV, pois ela é um indutor menos potente das enzimas CYP450 do que a *rifampicina*. Contudo, a *rifabutina* é substrato da CYP3A4, podendo ocorrer interação bidirecional. Outras medicações, como os inibidores de proteases, podem afetar a concentração de *rifabutina*, exigindo ajuste de dosagem. A resposta E é incorreta, pois estes não são fármacos de primeira linha.

booksmedicos.org

41.3 Qual das seguintes alternativas é correta em relação à *clofazimina* no tratamento da hanseníase?

A. A *clofazimina* não deve ser usada em pacientes com deficiência de G6PD.
B. A neuropatia periférica é um dos efeitos adversos mais comuns relacionado a esse fármaco.
C. Com o tempo, a *clofazimina* pode causar coloração na pele.
D. O risco de eritema nodoso hansênico aumenta em pacientes tratados com *clofazimina*.

Resposta correta = C. A *clofazimina* é um corante fenazina que causa bronzeamento (o pigmento da pele muda para a cor rosa ou marrom-escura), especialmente em pacientes de pele clara. Isso ocorre na maioria dos pacientes e, geralmente, não é considerado prejudicial, embora demore meses (às vezes, até anos) para que desapareçam depois que a medicação é descontinuada.

41.4 Um homemde 24 anos volta à clínica um mês após iniciar o tratamento contra TB para realizar seu *check-up*. Ele está tomando *isoniazida*, *rifampicina*, *pirazinamida* e *etambutol*. Ele afirma sentir-se bem, mas está com dificuldade para ler o jornal de manhã e acha que está precisando de óculos. Qual dos seguintes fármacos pode estar provocando esse declínio na visão?

A. *Isoniazida*.
B. *Rifampicina*.
C. *Pirazinamida*.
D. *Etambutol*.

Resposta correta = D. A neurite óptica, manifestada como diminuição da acuidade visual ou perda da discriminação das cores, é o efeito adverso mais importante associado ao *etambutol*. Os distúrbios visuais, em geral, são dose-dependentes e mais comuns em pacientes com diminuição da função renal. Eles são reversíveis (podendo demorar de semanas a meses) se o *etambutol* for interrompido imediatamente.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 42

# Antifúngicos

Jamie Kisgen

## I. RESUMO

As doenças infecciosas causadas por fungos são denominadas micoses e, com frequência, são de natureza crônica. As infecções micóticas podem ser superficiais e envolver apenas a pele (micoses cutâneas que se limitam até a epiderme), e outras podem penetrar a pele, causando infecções subcutâneas ou sistêmicas. As características dos fungos são tão singulares e diversas que eles podem ser classificados em seu próprio reino. Diferentemente de bactérias, os fungos são eucariotos, com paredes celulares rígidas compostas largamente de quitina em vez de peptidoglicano (um componente característico da maioria das paredes celulares bacterianas). Além disso, as membranas celulares dos fungos contêm ergosterol, em vez de colesterol, encontrado nas membranas de mamíferos. Essas características estruturais são úteis no direcionamento dos fármacos quimioterápicos contra as infecções fúngicas. As infecções fúngicas em geral são resistentes aos antimicrobianos, assim como as bactérias são resistentes aos antifúngicos. A incidência de infecções fúngicas como a candidemia tem aumentado nas últimas décadas. Isso é atribuído ao aumento do número de pacientes com supressão imune crônica devido a transplante de órgãos, quimioterapia anticâncer ou infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nesse mesmo período, novas opções terapêuticas se tornaram disponíveis para o tratamento das infecções por fungos. A Figura 42.1 resume os fármacos clinicamente úteis para micoses cutâneas e sistêmicas; a Figura 42.2 relaciona os microrganismos patogênicos comuns do reino dos fungos; e a Figura 42.3 apresenta um resumo do mecanismo de ação de vários antifúngicos.

| CONTRA MICOSES SUBCUTÂNEAS E SISTÊMICAS |
|---|
| *Anfotericina B* |
| *Anidulafungina* |
| *Caspofungina* |
| *Cetoconazol* |
| *Flucitosina* |
| *Fluconazol* |
| *Itraconazol* |
| *Micafungina* |
| *Posaconazol* |
| *Voriconazol* |
| **CONTRA MICOSES CUTÂNEAS** |
| *Butenafina* |
| *Butoconazol* |
| *Ciclopirox* |
| *Clotrimazol* |
| *Econazol* |
| *Griseofulvina* |
| *Miconazol* |
| *Naftifina* |
| *Nistatina* |
| *Oxiconazol* |
| *Sertaconazol* |
| *Sulconazol* |
| *Terbinafina* |
| *Terconazol* |
| *Tioconazol* |
| *Tolnaftato* |

**Figura 42.1**
Resumo dos antifúngicos.

## II. FÁRMACOS USADOS CONTRA MICOSES SUBCUTÂNEAS E SISTÊMICAS

### A. Anfotericina B

A *anfotericina B* é um antifúngico poliênico natural produzido pelo *Streptomyces nodosus*. Apesar de seu potencial tóxico, a *anfotericina B* é o fármaco de escolha no tratamento de micoses sistêmicas que ameaçam a vida.

booksmedicos.org

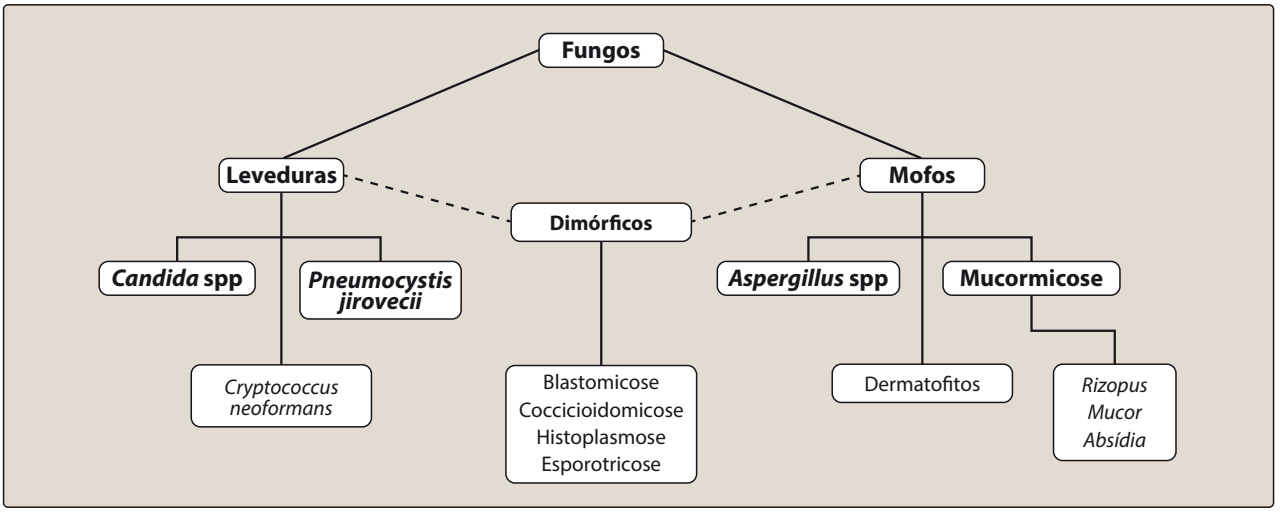



**Figura 42.2**
Microrganismos patogênicos comuns do reino dos fungos.

1. **Mecanismo de ação:** A *anfotericina B* se liga ao ergosterol nas membranas plasmáticas das células dos fungos sensíveis. Ali ela forma poros (canais) que precisam de interações hidrofóbicas entre o segmento lipofílico do antifúngico polieno e o esterol (Fig. 42.4). O poro desorganiza a função da membrana, permitindo o vazamento de eletrólitos (particularmente potássio) e pequenas moléculas, resultando na morte da célula.

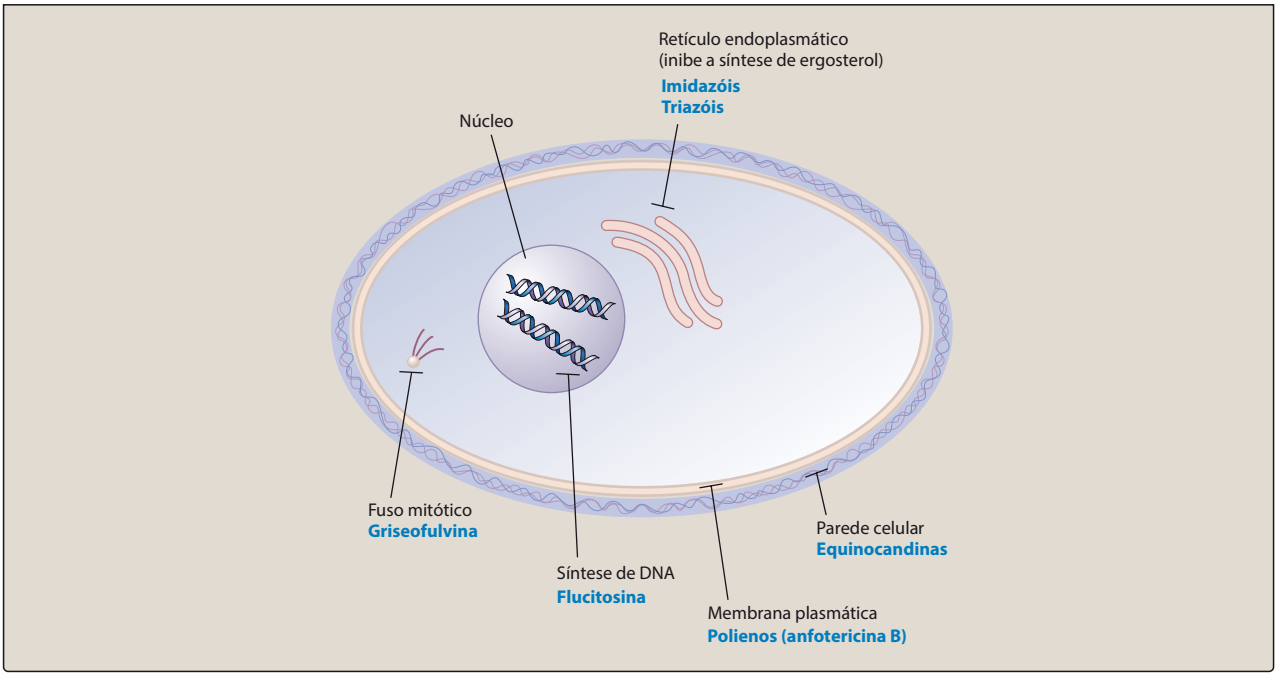



**Figura 42.3**
Alvos celulares dos antifúngicos.

booksmedicos.org

2. **Espectro antifúngico:** A *anfotericina B* é fungicida ou fungistática, dependendo do microrganismo e da sua concentração. Ela é eficaz contra uma ampla variedade de fungos, incluindo *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e várias cepas de *Aspergillus*. (Nota: a *anfotericina B* também é usada no tratamento de uma infecção por protozoário, a leishmaniose.)

3. **Resistência:** A resistência dos fungos, embora infrequente, está associada à diminuição do conteúdo de ergosterol na membrana fúngica.

4. **Farmacocinética:** A *anfotericina B* é administrada por infusão intravenosa (IV) lenta (Fig. 42.5). Ela é insolúvel em água e deve ser coformulada com desoxicolato de sódio (convencional) ou uma variedade de lipídeos artificiais, formando lipossomas. As preparações lipossomais têm a vantagem primária de reduzir a toxicidade de infusão e renal. Entretanto, devido ao custo elevado, as preparações lipossomais são reservadas principalmente para o tratamento de resgate de pacientes que não toleram a *anfotericina B* convencional. A *anfotericina B* é extensamente ligada a proteínas plasmáticas e distribuída por todo o organismo. Inflamações favorecem a penetração em vários líquidos corporais, mas pouca *anfotericina B* é encontrada no líquido cerebrospinal (LCS), no humor vítreo ou no líquido amniótico. Contudo, a *anfotericina B* atravessa a placenta. Baixos níveis do fármaco e seus metabólitos aparecem na urina durante um longo período e parte também é eliminada pela bile. Não é necessário ajuste de dosagem em pacientes com disfunção hepática, mas, quando a *anfotericina B* causa disfunção renal, a dose diária deve ser reduzida em 50%.

5. **Efeitos adversos:** A *anfotericina B* tem baixo índice terapêutico. A dose total diária de adulto, da formulação convencional, não deve exceder 1,5 mg/kg/dia, ao passo que as formulações lipídicas podem ser administradas com segurança em dosagens de até 10 mg/kg/dia. Manifestações tóxicas são enumeradas a seguir (Fig. 42.6).

   a. **Febre e calafrios:** Ocorrem com maior frequência entre 1 e 3 horas após o início da administração IV, mas em geral diminuem com a repetição das administrações. A pré-medicação com corticosteroide ou antipirético ajuda na prevenção desse problema.

   b. **Lesão renal:** Apesar dos baixos níveis de fármaco excretados na urina, os pacientes podem apresentar diminuição da velocidade de filtração glomerular e da função tubular renal. A creatinina sérica pode aumentar, a depuração de creatinina pode diminuir, e perde-se potássio e magnésio. Em geral, a função renal volta com a suspensão do fármaco, mas com doses maiores permanecem lesões residuais. A azotemia é agravada por outros fármacos nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, *ciclosporina*, *pentamidina* e *vancomicina*, embora a hidratação adequada possa reduzir a gravidade. Para minimizar a nefrotoxicidade, pode-se usar uma carga de sódio com a infusão salina normal e a *anfotericina B* em base lipídica.

   c. **Hipotensão:** Pode ocorrer queda da pressão arterial tipo choque acompanhada de hipopotassemia, exigindo suplementação de potássio. Deve-se ter cautela em pacientes que usam *digoxina* e outros fármacos que podem causar flutuações de potássio.

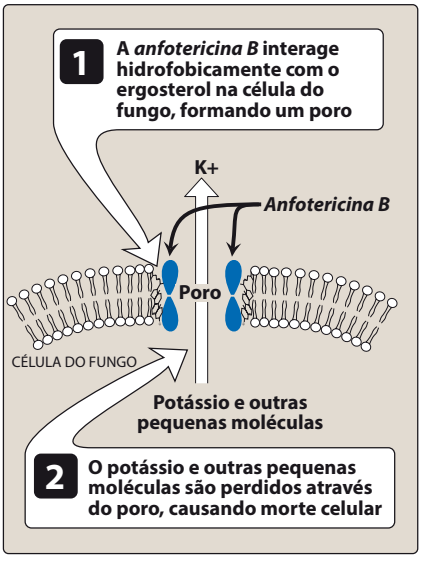



**Figura 42.4**

Modelo do poro formado pela *anfotericina B* na membrana lipídica bimolecular.

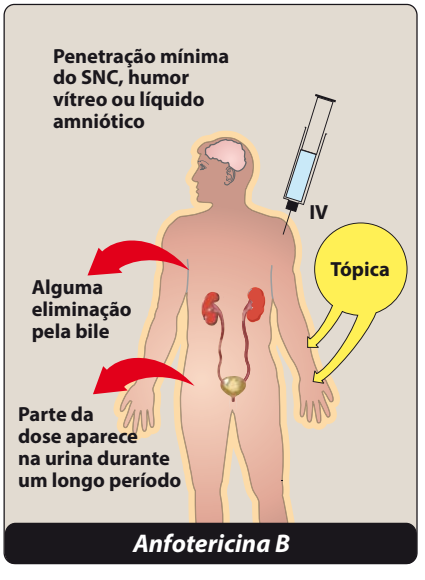



**Figura 42.5**

Administração e destino da *anfotericina B*.
SNC, sistema nervoso central.

booksmedicos.org

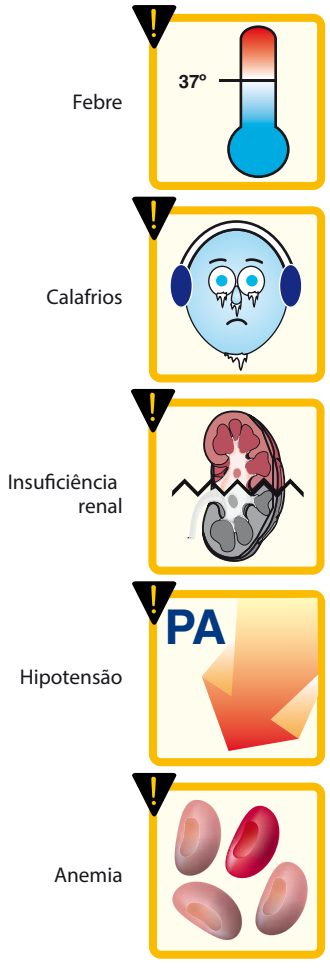



**Figura 42.6**
Efeitos adversos da *anfotericina B*.

**d. Tromboflebites:** A adição de *heparina* à infusão pode aliviar esse problema.

## B. Antifúngicos antimetabólitos

A *flucitosina* (*5-FC*) é um antimetabólito pirimidina sintético que, com frequência, é usado em associação com a *anfotericina B*. Essa associação é administrada no combate a micoses sistêmicas e contra a meningite causada por *C. neoformans* e *C. albicans*.

1. **Mecanismo de ação:** A *5-FC* entra nas células do fungo por uma permease citosina-específica, que é uma enzima que não ocorre nas células dos mamíferos. Na sequência, é convertida em uma série de compostos, incluindo *5-fluorouracila* (*5-FU*) e 5-fluorodesoxiuridina 5′-monofosfato, que interrompe a síntese de ácido nucleico e de proteínas (Fig. 42.7). (Nota: a *anfotericina B* aumenta a permeabilidade celular, permitindo que mais *5-FC* entre na célula e gere efeitos sinérgicos.)

2. **Espectro antifúngico:** A *5-FC* é fungistática. Associada ao *itraconazol*, é eficaz no tratamento da cromoblastomicose (que causa infecções cutâneas e subcutâneas) e, associada à *anfotericina B*, é eficaz no tratamento da candidíase e da criptococose. A *5-FC* também pode ser usada contra infecções por *Candida* no trato urinário quando o *fluconazol* não é apropriado; contudo, pode ocorrer resistência com uso repetido.

3. **Resistência:** Pode ocorrer resistência durante o tratamento por diminuição dos níveis das enzimas que convertem *5-FC* em *5-FU* e outros ou pelo aumento da síntese de citosina. Essa é a razão primária pela qual a *5-FC* não é usada como antifúngico único. A velocidade de emergência das células fúngicas resistentes é menor com a associação de *5-FC* mais um outro antifúgico do que com a *5-FC* sozinha.

4. **Farmacocinética:** A *5-FC* é bem absorvida pela via oral. Distribui-se por toda a água corporal e penetra bem no LCS. A *5-FU* é detectável em pacientes e provavelmente resulta da biotransformação da *5-FC* pelas bactérias intestinais. A excreção do fármaco e seus poucos metabólitos é por filtração glomerular, e a dosagem precisa ser ajustada em pacientes com função renal comprometida.

5. **Efeitos adversos:** A *5-FC* causa neutropenia, trombocitopenia reversível e depressão dose-dependente da medula óssea. Deve-se ter cautela em pacientes submetidos a radiação ou quimioterapia com fármacos que deprimem a medula óssea. Pode ocorrer disfunção hepática reversível com elevação das transaminases e fosfatase alcalina sérica. Distúrbios gastrintestinais (GI), como náuseas, êmese e diarreia, são comuns, e pode ocorrer também enterocolite grave.

## C. Antifúngicos azóis

Os antifúngicos azóis são feitos de duas classes diferentes de fármacos: imidazóis e triazóis. Ainda que esses fármacos tenham mecanismos de ação e espectros similares, sua farmacocinética e seus usos terapêuticos variam significativamente. Em geral, os imidazóis são administrados topicamente contra infecções cutâneas, ao passo que os triazóis são usados por via sistêmica para o tratamento ou a profilaxia

booksmedicos.org

de infecções fúngicas cutâneas ou sistêmicas. (Nota: os antifúngicos imidazóis são discutidos na seção dos fármacos para infecções micóticas cutâneas.) Os antifúngicos triazóis incluem *fluconazol*, *itraconazol*, *posaconazol* e *voriconazol*.

1. **Mecanismo de ação:** Os azóis são predominantemente fungistáticos. Eles inibem a C-14 α-desmetilase (uma enzima CYP450), bloqueando, assim, a desmetilação do lanosterol em ergosterol, o principal esterol das membranas dos fungos (Fig. 42.8). A inibição da biossíntese do ergosterol desorganiza a estrutura e a função da membrana, o que, por sua vez, inibe o crescimento da célula fúngica.

2. **Resistência:** A resistência aos antifúngicos azóis vem se tornando um problema clínico significativo, particularmente com o tratamento prolongado necessário nos pacientes imunocomprometidos, como aqueles com Aids avançada ou transplante de medula. Os mecanismos de resistência incluem mutações no gene da C-14 α-desmetilase, o que diminui a ligação dos azóis. Adicionalmente, algumas cepas de fungos desenvolveram bombas de efluxo que bombeia o azol para fora da célula.

3. **Interações farmacológicas:** Todos os azóis inibem a isoenzima hepática CYP3A4 em graus variados. Pacientes com medicações concomitantes que são substrato para essa isoenzima podem ter aumento das concentrações e risco de toxicidade. Vários azóis, incluindo *itraconazol* e *voriconazol*, são biotransformados pela CYP3A4 e outras isoenzimas CYP450. Por isso, o uso concomitante de inibidores potentes (p. ex., *ritonavir*) e indutores (p. ex., *rifampicina*) da CYP450 pode levar a aumento dos efeitos adversos ou ao fracasso clínico desses azóis, respectivamente.

4. **Contraindicações:** Os azóis são considerados teratogênicos e devem ser evitados em gestantes, a menos que o benefício potencial supere os riscos ao feto.

## D. Fluconazol

O *fluconazol* foi o primeiro membro da classe dos antifúngicos triazóis. Ele é o menos ativo de todos os triazóis, com a maioria do seu espectro limitado a leveduras e alguns fungos dimórficos. Não tem utilidade no tratamento da aspergilose ou da zigomicose. Ele é altamente ativo contra *C. neoformans* e certas espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans* e *C. parapsilosis*. A resistência é uma preocupação com outras espécies, incluindo *C. krusei* e *C. glabrata*. O *fluconazol* é usado na profilaxia contra infecções fúngicas invasivas em receptores de transplantes de medula. Ele também é o fármaco de escolha contra *C. neoformans* após tratamento de indução com *anfotericina B* e *5-FC* e é usado no tratamento da candidemia e da coccidioidomicose. O *fluconazol* é eficaz contra a maioria das formas mucocutâneas de candidíase. Ele é usado comumente como tratamento oral de dose simples contra vulvovaginite por candidíase. O *fluconazol* está disponível em formulações de uso oral ou IV. É bem absorvido após administração oral e distribui-se amplamente pelos líquidos e tecidos do organismo. A maior parte do fármaco é excretada inalterada por via renal, e as doses precisam ser reduzidas em pacientes com disfunção renal. Os efeitos adversos mais comuns com o *fluconazol* são náuseas, êmese, cefaleia e urticária. Pode ocorrer hepatotoxicidade, e o fármaco deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção hepática.

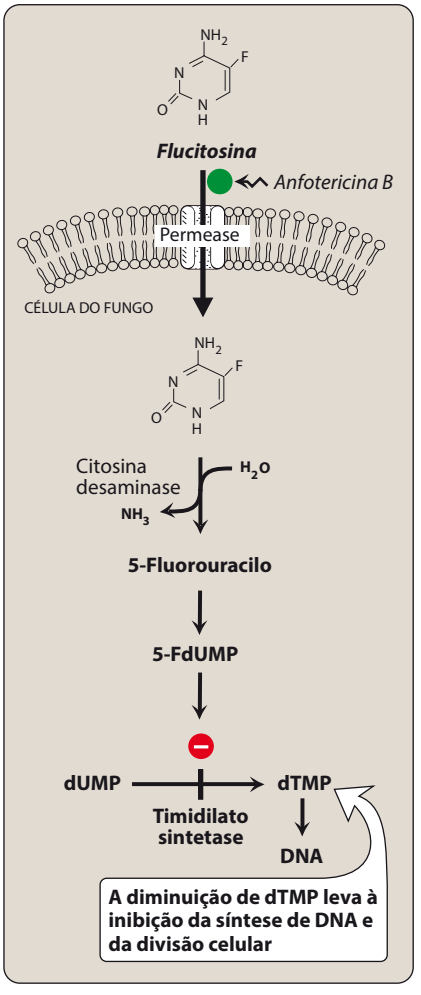



**Figura 42.7**

Mecanismo de ação da *5-FC*.
5-FdUMP, 5-fluorodesoxiuridina 5'-monofosfato; dTMP, desoxitimidina 5'-monofosfato.

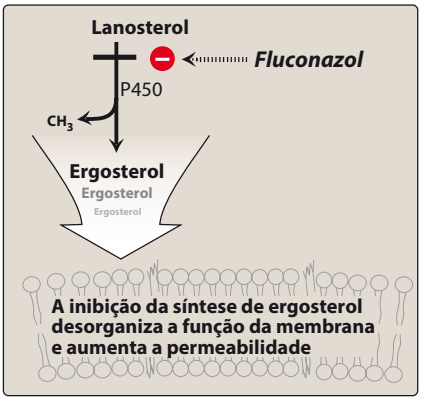



**Figura 42.8**

Mecanismo de ação dos antifúngicos azóis.

booksmedicos.org

## E. Itraconazol

O *itraconazol* é um triazol sintético que tem amplo espectro antifúngico comparado com o *fluconazol*. O *itraconazol* atualmente é o fármaco de escolha para o tratamento de blastomicose, esporotricose, paracoccidioidomicose e histoplasmose. Ele raramente é usado para o tratamento de infecções por espécies de *Candida* e *Aspergillus*, devido à disponibilidade de fármacos novos e mais eficazes. O *itraconazol* está disponível em duas formas farmacêuticas de uso oral: cápsula e solução oral. A cápsula oral deve ser ingerida com alimento e idealmente com uma bebida ácida, para aumentar a absorção. Em contraste, a solução deve ser tomada com o estômago vazio, pois a alimentação diminui sua absorção. O fármaco se distribui bem na maioria dos tecidos, incluindo ossos e tecido adiposo. O *itraconazol* é biotransformado extensamente no fígado, e o fármaco e seus metabólitos são excretados na urina e nas fezes. Os efeitos adversos incluem náuseas, êmese, urticária (especialmente nos pacientes imunocomprometidos), hipopotassemia, hipertensão, edema e cefaleia. Pode ocorrer hepatotoxicidade, especialmente quando é administrado com outros fármacos que afetam a fígado. O *itraconazol* tem efeito inotrópico negativo e deve ser evitado em pacientes com evidência de disfunção ventricular, como insuficiência cardíaca.

## F. Posaconazol

*Posaconazol*, um triazol sintético, é um antifúngico de amplo espectro estruturalmente similar ao *itraconazol.* Ele está disponível como suspensão e comprimido orais e como formulação IV. O *posaconazol* é usado comumente para tratamento e profilaxia de infecções invasivas por *Candida* e *Aspergillus* em pacientes gravemente imunocomprometidos. Devido ao amplo espectro de atividade, o *posaconazol* é usado também no tratamento de infecções fúngicas invasivas causadas por *Scedosporium* e *Zygomycetes*. O *posaconazol* tem baixa biodisponibilidade oral e deve ser administrado com alimentos. Embora o *posaconazol* tenha meia-vida longa, a suspensão é administrada em doses divididas ao longo do dia devido à absorção saturável no intestino; o comprimido é administrado uma vez ao dia. Diferentemente dos outros azóis, o *posaconazol* não é biotransformado no fígado pela CYP450, mas é eliminado por glicuronidação. Os efeitos adversos mais comuns incluem distúrgios GI (náuseas, êmese e diarreia) e cefaleia. Como outros azóis, o *posaconazol* pode causar elevação nas transaminases hepáticas séricas. Fármacos que alteram o pH gástrico (p. ex., inibidores da bomba de prótons) podem diminuir a absorção oral de *posaconazol* e devem ser evitados quando possível. Devido à potente inibição da CYP3A4, o uso concomitante de *posaconazol* com inúmeros fármacos (p. ex., alcaloides do ergot, *atorvastatina*, *citalopram*, *risperidona*, *pimozida* e *quinidina*) é contraindicado.

## G. Voriconazol

O *voriconazol*, um triazol sintético relacionado com o *fluconazol*, tem a vantagem de ser de amplo espectro antifúngico disponível em formas de dosagem oral e IV. O *voriconazol* substituiu a *anfotericina B* como o fármaco de escolha contra aspergilose invasiva. Está aprovado para o tratamento de candidíase invasiva, bem como infecções graves causadas por espécies de *Scedosporium e Fusarium*. O *voriconazol* tem alta biodisponibilidade oral e penetra bem em todos os tecidos. A eliminação é primariamente por biotransformação pelas enzimas CYP450.

booksmedicos.org

O *voriconazol* possui cinética não linear, que pode ser afetada por interações com fármacos, e variabilidade farmacogenética, particularmente polimorfismo CYP2C19. Os efeitos adversos são similares aos dos outros azóis; contudo, concentrações elevadas e constantes são associadas com alucinações visuais e auditivas e aumento da incidência de hepatotoxicidade. O *voriconazol* não só é substrato mas também inibidor das isoenzimas CYP2C19, 2C9 e 3A4. Inibidores e indutores dessas enzimas podem impactar nas concentrações de *voriconazol*, causando toxicidade ou falha clínica, respectivamente. Além disso, fármacos que são substratos dessas enzimas são impactados pelo *voriconazol* (Fig. 42.9). Devido às significativas interações, o uso do *voriconazol* é contraindicado com vários fármacos (p. ex., *rifampicina*, *rifabutina*, *carbamazepina* e a *erva-de-são-joão*). As Figuras 42.10 e 42.11 resumem os antifúngicos azólicos.

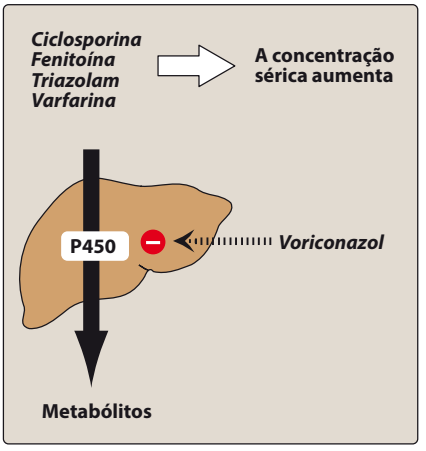



**Figura 42.9**

Inibindo o CYP450, o *voriconazol* pode potencializar a toxicidade de outros fármacos.

## H. Equinocandinas

As equinocandinas interferem com a síntese da parede fúngica por inibir a síntese de β-(1,3)-$_D$-glicano, levando à lise e à morte celular. *Caspofungina*, *micafungina* e *anidulafungina* estão disponíveis para administração IV, uma vez ao dia. A *micafungina* é a única equinocandina que não requer dose de carga. As equinocandinas têm atividade potente contra *Aspergillus* e contra a maioria das espécies de *Candida*, incluindo aquelas espécies resistentes ao azóis. Contudo, elas têm atividade mínima contra outros fungos. Os três fármacos são bem tolerados, podendo apresentar, como efeitos adversos, febre, urticária, náuseas e flebite no local da injeção. Eles também causam reação tipo histamina (ruborização) quando infundidos muito rapidamente.

| | FLUCONAZOL | ITRACONAZOL | VORICONAZOL | POSACONAZOL |
|---|---|---|---|---|
| ESPECTRO DE ATIVIDADE | + | ++ | +++ | ++++ |
| VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO | Oral, IV | Oral | Oral, IV | Oral, IV |
| BIODISPONIBILIDADE ORAL (%) | 95 | 55 (solução) | 96 | Variável |
| CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO AFETADA POR ALIMENTO OU PH GÁSTRICO | Não | Sim | Não | Sim |
| LIGAÇÃO A PROTEÍNAS (%) | 10 | 99 | 58 | 99 |
| VIA PRIMÁRIA DE ELIMINAÇÃO | Renal | Hepática CYP3A4 | Hepática CYP2C19, 2C9, 3A4 | Glicuronidação hepática |
| ENZIMA CYP450 INIBIDA | CYP3A4, 2C9, 2C19 | CYP3A4, 2C9 | CYP2C19, 2C9, 3A4 | CYP3A4 |
| MEIA-VIDA | 25 h | 30 – 40 h | Dose dependente | 20 – 66 h |
| PENETRAÇÃO NO LCS | Sim | Não | Sim | Sim |
| EXCREÇÃO RENAL DE FÁRMACO ATIVO (%) | > 90% | < 2% | < 2% | < 2% |
| RECOMENDAÇÃO DE MONITORAR O FÁRMACO (MOTIVO) | Não | Sim (Eficácia) | Sim (Eficácia e segurança) | Sim (Eficácia) |

**Figura 42.10**

Resumo dos antifúngicos triazóis.
LCS, líquido cerebrospinal.

booksmedicos.org

| INTERAÇÕES DE FÁRMACOS | FÁRMACO | EFEITO NA EXPOSIÇÃO AO FÁRMACO | PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DA INTERAÇÃO |
|---|---|---|---|
| *Amiodarona, dronedarona, citalopram, pimozida, quinidina* | *Itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol** | ↑ exposição aos fármacos que interagem | Prolongamento do intervalo QT com risco de *torsade de pointes* |
| *Carbamazepina* | Voriconazol | ↓ exposição ao *voriconazol* | Falha no tratamento com o *voriconazol* |
| *Efavirenz* | Voriconazol | ↓ exposição ao *voriconazol* | Falha no tratamento com o *voriconazol* |
| | | ↑ exposição ao *efavirenz* | Risco de toxicidade do *efavirenz* |
| Alcaloides do ergot | *Itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol** | ↑ exposição ao alcaloide do ergot | Ergotismo |
| *Lovastatina, sinvastatina* | *Itraconazol, voriconazol, posaconazol* | ↑ exposição aos inibidores da HMG-CoA redutase | Risco de rabdomiólise |
| *Midazolan, triazolam* | *Itraconazol, voriconazol, posaconazol* | ↑ exposição aos benzodiazepínicos | Sonolência |
| *Fenitoína* | *Voriconazol, posaconazol* | ↓ exposição ao *voriconazol* e ao *posaconazol* | Falha no tratamento |
| | | ↑ exposição à *fenitoína* | Nistagmo, ataxia |
| *Rifabutina* | *Voriconazol, posaconazol* | ↓ exposição ao *voriconazol* | Falha no tratamento com o *voriconazol* |
| | | ↑ exposição à *rifabutina* | Uveíte |
| *Rifampicina (rifampina)* | *Voriconazol, posaconazol* | ↓ exposição ao *voriconazol* | Falha no tratamento com o *voriconazol* |
| *Ritonavir*, dose elvada (400 mg, 2 x ao dia) | *Voriconazol* | ↓ exposição ao *voriconazol* | Falha no tratamento com o *voriconazol* |
| *Vincristina, vimblastina* | *Itraconazol, voriconazol, posaconazol* | ↑ exposição aos alcaloides da vinca | Neurotoxicidade |
| *Sirolimo* | *Voriconazol, posaconazol* | ↑ exposição ao *sirolimo* | Risco de toxicidade do *sirolimo* |

**Figura 42.11**

Principais interações farmacológicas dos azóis ou que ameaçam a sobrevivência. Onde foi relatada uma interação para um dos triazóis, a contraindicação foi estendida a todos os demais.
↑, aumento; ↓, diminuição.

1. **Caspofungina:** A *caspofungina* foi o primeiro membro dos antifúngicos da classe das equinocandinas. A *caspofungina* é a primeira opção para pacientes com candidíase invasiva, incluindo candidemia, e a segunda opção para a aspergilose invasiva em pacientes nos quais a *anfotericina B* ou o azol falharam ou não foram tolerados. A dose de *caspofungina* não precisa ser ajustada na insuficiência renal, mas é necessária na disfunção hepática, mesmo moderada. A administração concomitante da *caspofungina* com certos indutores das enzimas CYP450 (p. ex., *rifampicina*) pode necessitar

booksmedicos.org

de aumento da dose diária administrada. A *caspofungina* não deve ser administrada junto com *ciclosporina*, devido à alta incidência de aumento das transaminases hepáticas no uso concorrente.

2. **Micafungina e anidulafungina:** *Micafungina* e *anidulafungina* são novos membros antifúngicos da classe das equinocandinas. Elas são opções de primeira linha para o tratamento de candidíase invasiva, incluindo candidemia. A *micafungina* também é indicada para a profilaxia de infecção invasiva por *Candida* em pacientes que serão submetidos ao transplante de células-tronco. *Micafungina* e *anidulafungina* não necessitam ser ajustadas na insuficiência renal nem na disfunção hepática leve ou moderada. A *anidulafungina* pode ser administrada em disfunção hepática grave, mas a *micafungina* não foi estudada nessa condição. Elas não são substratos para as enzimas CYP450 e não têm interações farmacológicas conhecidas.

## III. FÁRMACOS USADOS CONTRA MICOSES CUTÂNEAS

Os fungos tipo bolor que causam infecções cutâneas superficiais são denominados dermatófitos ou tinhas. As infecções por tíneas são classificadas pelo local atingido (p. ex., *tinea pedis*, que se refere à infecção nos pés). As dermatomicoses comuns, como as infecções por tinhas que aparecem como anéis ou manchas arredondadas com centros mais claros, são referidas como *ringworm*.* Essa é uma denominação incorreta, pois o quadro é causado por fungo, e não por verme. Os três fungos distintos que causam a maioria das infecções cutâneas são *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Os fármacos usados no tratamento das micoses cutâneas estão relacionados na Figura 42.1.

### A. Inibidores da esqualeno epoxidase

Estes fármacos atuam inibindo a esqualeno epoxidase, bloqueando, assim, a biossíntese do ergosterol, um componente essencial da membrana celular dos fungos (Fig. 42.12). O acúmulo de quantidades tóxicas de esqualeno resultam em aumento da permeabilidade da membrana e morte da célula fúngica.

1. **Terbinafina:** A *terbinafina* oral é o fármaco de escolha para o tratamento da dermatófito-onicomicose (infeção fúngica das unhas). Ela é mais bem tolerada, requer menor duração de tratamento e é mais eficaz do que *itraconazol* ou *griseofulvina*. O tratamento é longo (em geral, cerca de 3 meses), mas consideravelmente mais breve do que com *griseofulvina*. A *terbinafina* oral também pode ser usada contra *tinea capitis* (infecção do escalpo). (Nota: contra *tinea capitis* é necessário o tratamento antifúngico oral [*griseofulvina*, *terbinafina*, *itraconazol*]. Os antifúngicos tópicos são ineficazes.) *Terbinafina* tópica (pomada, gel ou solução a 1%) é usada para combater *tinea pedis*, *tinea corporis* (*ringworm*) e *tinea cruris* (infecção da virilha). A duração do tratamento em geral é de 1 semana.

   a. **Espectro antifúngico:** A *terbinafina* é ativa contra *Trichophyton*. Também pode ser eficaz contra *Candida*, *Epidermophyton* e *Scopulariopsis*, mas a eficácia no tratamento de infecções clínicas destes patógenos não está estabelecida.

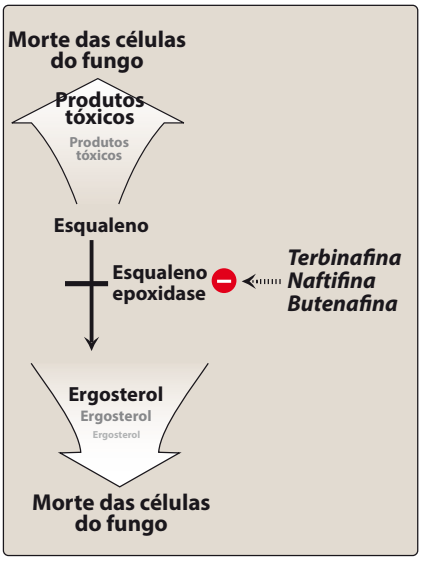



**Figura 42.12**

Mecanismo de ação dos inibidores da esqualeno epoxidase.

*N. de R.T.: Literalmente, “verme anel”.

booksmedicos.org

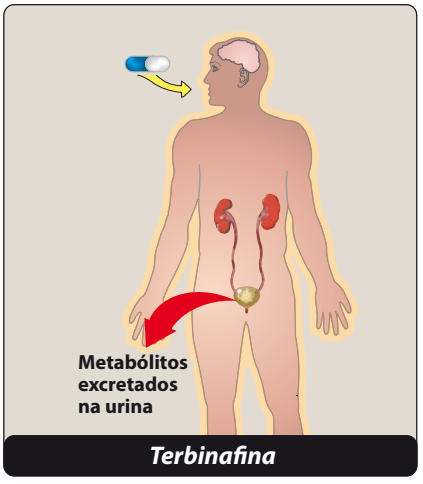



**Figura 42.13**
Administração e destino da *terbinafina*.

**b. Farmacocinética:** A *terbinafina* está disponível para administração oral e tópica, embora sua biodisponibilidade seja de apenas 40%, devido à biotransformação de primeira passagem. A *terbinafina* é extensamente ligada às proteínas plasmáticas e se deposita na pele, nas unhas e no tecido adiposo. Ela se acumula no leite e, por isso, não deve ser administrada a lactantes. A longa meia-vida terminal, de 200 a 400 horas, pode refletir a lenta liberação desses tecidos. A *terbinafina* oral é extensamente biotransformada por várias isoenzimas CYP450 e é excretada principalmente via urina (Fig. 42.13). Ela deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ou disfunção hepática.

**c. Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns da *terbinafina* incluem distúrbios GI (diarreia, dispepsia e náuseas), cefaleia e urticária. Foram relatados distúrbios de paladar e visão, bem como elevação temporária das transaminases hepáticas no soro. A *terbinafina* é um inibidor da isoenzima CYP2D6, e o uso concomitante com substratos dessa isoenzima pode resultar em aumento do risco de efeitos adversos desses fármacos.

2. **Naftifina:** A *naftifina* é ativa contra *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Creme e gel de *naftifina* a 1% são usados topicamente contra *tinea corporis*, *tinea cruris* e *tinea pedis*. Em geral, a duração do tratamento é de 2 semanas.

3. **Butenafina:** A *butenafina* é ativa contra *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton* e *Malassezia*. Como a *naftifina*, a *pomada de butenafina* a 1% é usada topicamente para combater infecções por *tinea*.

## B. Griseofulvina

A *griseofulvina* causa ruptura do fuso mitótico e inibição da mitose do fungo (Fig. 42.14). Ela foi amplamente substituída pela *terbinafina* oral para o tratamento de onicomicose, embora continue em uso contra dermatofitoses do escalpo e dos cabelos. A *griseofulvina* é fungistática e requer longa duração do tratamento (p. ex., 6-12 meses contra onicomicose). A duração do tratamento depende da velocidade de substituição da pele e das unhas. Preparações cristalinas ultrafinas são adequadamente absorvidas no trato GI (TGI); a absorção aumenta com alimentos ricos em gordura. A *griseofulvina* se concentra na pele, nos pelos, nas unhas e no tecido adiposo. Ela induz à atividade da CYP450 hepática, o que aumenta a velocidade de biotransformação de inúmeros fármacos, incluindo anticoagulantes. O uso da *griseofulvina* é contraindicado em gestantes e pacientes com porfiria.

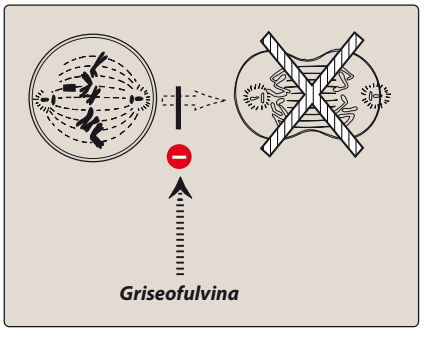



**Figura 42.14**
Inibição da mitose pela *griseofulvina*.

## C. Nistatina

A *nistatina* é um antifúngico poliênico, e sua estrutura, química, mecanismo de ação e perfil de resistência se assemelham aos da *anfotericina B.* Ela é usada para o tratamento de infecções cutâneas e orais por *Candida*. A absorção no TGI é desprezível, e não é usada por via parenteral devido à toxicidade sistêmica (efeitos adversos relacionados à infusão aguda e nefrotoxicidade). Ela é administrada como um fármaco oral ("gargareje e engula" ou "gargareje e cuspa") para o tratamento da candidíase orofaríngea (afta, sapinho); intravaginal, contra candidíase vulvovaginal; e tópico, contra candidíase cutânea. Os efeitos adversos são raros após administração oral, mas náusea e êmese ocorrem ocasionalmente. Formas tópicas e vaginais podem causar irritação cutânea.

booksmedicos.org

## D. Imidazóis

Os imidazóis são derivados azóis e atualmente incluem *butoconazol*, *clotrimazol*, *econazol*, *cetoconazol*, *miconazol*, *oxiconazol*, *sertaconazol*, *sulconazol*, *terconazol* e *tioconazol*. Como classe de fármacos tópicos, eles têm ampla faixa de atividade contra *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Candida* e *Malassezia*, dependendo do fármaco. Os imidazóis tópicos têm uma variedade de usos, incluindo *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* e candíase orofaríngea e vulvovaginal. O uso tópico está associado à dermatite de contato, à irritação vulvar e ao edema. O *clotrimazol* também está disponível como pastilha (trocisco), e o *miconazol*, como um comprimido bucal para o tratamento de aftas. O *cetoconazol* por via oral foi usado historicamente para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, mas hoje é raramente usado devido ao risco de lesão hepática grave, insuficiência suprarrenal e interações farmacológicas adversas.

## E. Ciclopirox

O *ciclopirox* inibe o transporte de elementos essenciais na célula fúngica, interrompendo a síntese de DNA, RNA e proteínas. Ele é eficaz contra *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida* e *Malassezia*. Está disponível em formulação injetável. Xampu com *ciclopirox* a 1% é usado contra dermatite seborreica. *Tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, candidiase cutânea e *tinea versicolor* podem ser combatidas com pomada, gel ou suspensão a 0,77%.

## F. Tolnaftato

O *tolnaftato* distorce as hifas e interrompe o crescimento micelial dos fungos suscetíveis. Ele é ativo contra *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Malassezia furfur*. (Nota: o *tolnaftato* não é eficaz contra *Candida*.) O *tolnaftato* é usado para tratar *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea corporis*. Está disponível como pó, creme e solução a 1%.

# Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

42.1 Qual dos seguintes antifúngicos tem maior probabilidade de causar insuficiência renal?

A. *Fluconazol.*
B. *Anfotericina B.*
C. *Itraconazol.*
D. *Posaconazol.*

Resposta correta = B. A *anfotericina B* é a melhor escolha, pois nefrotoxicidade está comumente associada ao uso desse fármaco. Embora a dosagem de *fluconazol* deva ser ajustada na insuficiência renal, ele não é associado à causa de nefrotoxicidade. *Itraconazol* e *posaconazol* são biotransformados pelo fígado e não estão associados com nefrotoxicidade.

42.2 Uma mulher de 55 anos chega ao hospital apresentando dificuldade respiratória, febre e mal-estar. Ela tem histórico de câncer de mama, diagnosticado há 3 meses, e está sendo tratada com quimioterapia. O raio X torácico mostra possível pneumonia, e as culturas são positivas para *Aspergillus fumigatus*. Qual dos seguintes fármacos é o mais apropriado para seu tratamento?

A. *Voriconazol.*
B. *Fluconazol.*
C. *5-FC.*
D. *Cetoconazol.*

Resposta correta = A. O *voriconazol* é o fármaco de escolha para o tratamento da aspergilose. Estudos demonstraram sua superioridade a outros regimes, incluindo *anfotericina B*. *Fluconazol*, *5-FC* e *cetoconazol* não têm atividade confiável *in vitro* e por isso não são recomendados.

booksmedicos.org

42.3 Qual dos seguintes antifúngicos deve ser evitado em pacientes com evidências de disfunção ventricular?

A. *Micafungina.*
B. *Itraconazol.*
C. *Terbinafina.*
D. *Posaconazol.*

Resposta correta = B. Existe advertência na bula e/ou embalagem contra o uso de *itraconazol* em pacientes com evidências de disfunção ventricular, incluindo aqueles com insuficiência cardíaca.

42.4 Uma mulher de 56 anos e diabetes se apresenta para avaliação de rotina de seus pés com o podólogo. A paciente se queixa de espessamento e mudança de coloração (amarelo) da unha do dedo médio. O podólogo diagnostica onicomicose. Qual seria a escolha mais apropriada para o tratamento dessa infecção?

A. *Terbinafina.*
B. *Micafungina.*
C. Itraconazol.
D. Griseofulvina.

Resposta correta = A. A *terbinafina* é mais bem tolerada, tem duração do tratamento menor e maior eficácia do que *itraconazol* ou *griseofulvina*. A *micafungina* não é ativa contra este tipo de infecção.

booksmedicos.org

# 43

# Antiprotozoários

Lisa Clayville Martin

## I. RESUMO

As infecções por protozoários são comuns entre os povos dos países subdesenvolvidos tropicais e subtropicais, onde as condições sanitárias, as práticas higiênicas e o controle dos vetores de transmissão são inadequados. Contudo, com o aumento das viagens internacionais, as doenças por protozoários não estão mais confinadas a regiões geográficas específicas. Por serem eucariotos unicelulares, os protozoários têm processos metabólicos mais similares aos dos hospedeiros humanos do que aos dos patógenos procariotos bacterianos. Por isso, as doenças causadas por protozoários são mais difíceis de tratar do que as infecções bacterianas, e vários dos antiprotozoários causam graves efeitos tóxicos no hospedeiro, particularmente em células que apresentam atividade metabólica elevada. A maioria dos antiprotozoários não é segura para gestantes. Os fármacos usados no tratamento de infecções por protozoários são resumidos na Figura 43.1. (Nota: vários dos fármacos discutidos a seguir não estão disponíveis nos EUA; contudo eles estão disponíveis em outros mercados. Nos EUA, fármacos para algumas infecções por protozoários podem ser obtidas contatando o Centers for Disease Control and Prevention [CDC].)*

## II. QUIMIOTERAPIA CONTRA AMEBÍASE

A amebíase (também conhecida como disenteria por amebas) é uma infecção do trato intestinal causada pela *Entamoeba histolytica*. A doença pode ser aguda ou crônica, com graus variados de intensidade, desde assintomática, passando por diarreia leve até disenteria fulminante. O diagnóstico é estabelecido isolando-se *E. histolytica* das fezes. O tratamento é indicado para pacientes doentes na fase aguda e carreadores assintomáticos, pois a *E. histolytica* dormente pode causar infecções futuras no carreador e ser fonte potencial de infecção para outros. O resumo do ciclo de vida da *E. histolytica* é apresentado na Figura 43.2. Os fármacos contra a amebíase

*N. de R.T. No Brasil, as informações sobre disponibilidade comercial de fármacos pode ser obtida junto à Anvisa (http://portal.anvisa.gov.br/).

| CONTRA AMEBÍASES |
|---|
| *Cloroquina* |
| *Desidroemetina* |
| *Iodoquinol* |
| *Metronidazol* |
| *Paromomicina* |
| *Tinidazol* |
| **CONTRA MALÁRIA** |
| *Arteméter + lumefantrina* |
| *Atovaquona + proguanil* |
| *Cloroquina* |
| *Mefloquina* |
| *Pirimetamina* |
| *Primaquina* |
| *Quinina/Quinidina* |
| **CONTRA TRIPANOSSOMÍASE** |
| *Benznidazol* |
| *Eflornitina* |
| *Melarsoprol* |
| *Nifurtimox* |
| *Pentamidina* |
| *Suramina* |
| **CONTRA LEISHMANIOSE** |
| *Estibogliconato de sódio* |
| *Miltefosina* |
| **CONTRA TOXOPLASMOSE** |
| *Pirimetamina* |
| **CONTRA GIARDÍASE** |
| *Metronidazol* |
| *Nitazoxanida* |
| *Tinidazol* |

**Figura 43.1**
Resumo dos antiprotozoários.

booksmedicos.org

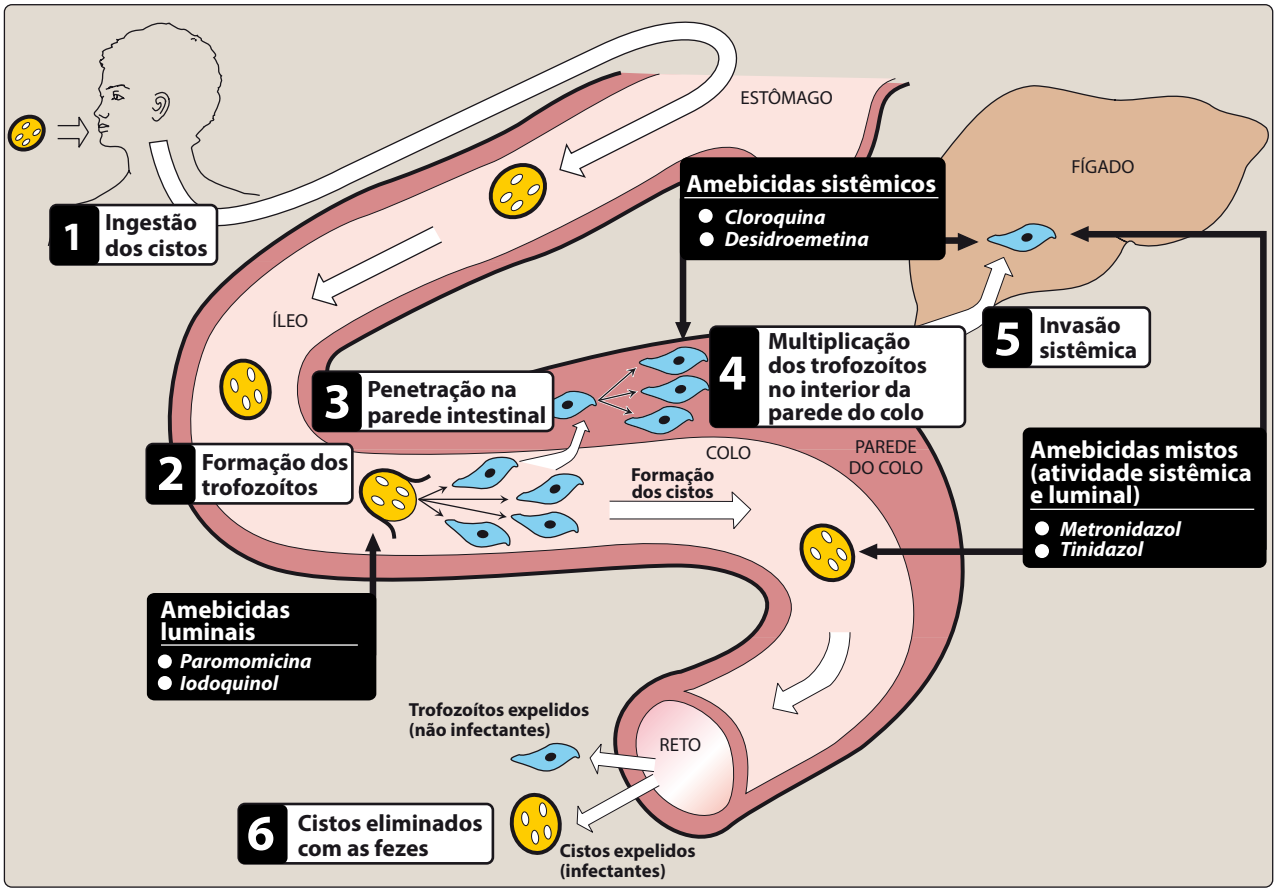



**Figura 43.2**

Ciclo de vida da *Entamoeba hystolitica*, mostrando os locais de ação dos fármacos amebicidas.

são classificados como amebicidas: luminais, sistêmicos ou mistos de acordo com o local de ação (Fig. 43.2). Por exemplo, os amebicidas luminais atuam nos parasitas no lúmen do intestino, e os amebicidas sistêmicos são eficazes contra as amebas na parede intestinal e no fígado. Os amebicidas mistos são eficazes contra as formas luminal e sistêmica da doença, embora as concentrações luminais sejam muito baixas para tratamento como fármaco único.

## A. Amebicidas mistos

1. **Metronidazol:** O *metronidazol*, um nitroimidazol, é o amebicida misto de escolha no tratamento das infecções por amebas. (Nota: o *metronidazol* é usado também no tratamento de infecções causadas por *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, cocos anaeróbicos e bacilos gram-negativos anaeróbicos [p. ex., espécies de *Bacteroides*] e é o fármaco de escolha para o tratamento da colite pseudomembranosa causada pelo bacilo gram-positivo anaeróbico *Clostridium difficile*.)

   a. **Mecanismo de ação:** As amebas possuem proteínas de transporte de elétrons de baixo potencial redox, tipo ferredoxina, que participa em reações de remoção de elétrons metabólicos. O grupo nitro do *metronidazol* é capaz de servir como aceptor

booksmedicos.org

de elétrons, formando compostos citotóxicos reduzidos que se ligam às proteínas e ao DNA, resultando na morte dos trofozoítos da *E. histolytica*.

**b. Farmacocinética:** O *metronidazol* é completa e rapidamente absorvido após administração oral. (Nota: para o tratamento da amebíase, em geral, o *metronidazol* é administrado com um amebicida luminal, como *iodoquinol* ou *paromomicina*. Essa associação propicia taxas de cura de mais de 90%.) O *metronidazol* se distribui bem por todos os tecidos e líquidos do organismo. Níveis terapêuticos são encontrados nos líquidos seminal e vaginal, na saliva, no leite e no líquido cerebrospinal (LCS). A biotransformação depende da oxidação hepática da cadeia lateral do *metronidazol* pelas oxidases de função mista, seguida de glicuronização. Por isso, o tratamento concomitante com indutores da CYP450, como o *fenobarbital*, aumentam a velocidade de biotransformação, e inibidores como a *cimetidina* prolongam a meia-vida plasmática do *metronidazol*. O fármaco se acumula em pacientes com doença hepática grave. O *metronidazol* e seus metabólitos são excretados na urina.

**c. Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, êmese, azia e cólicas abdominais (Fig. 43.3). Comumente, sente-se um desagradável gosto metálico. Outros efeitos incluem monilíase oral (infecção da boca com leveduras) e, raramente, neurotoxicidade (tontura, vertigem e entorpecimento ou parestesia) que pode obrigar a suspender a medicação. Se for ingerido com bebida alcoólica, pode ocorrer uma reação semelhante a que ocorre com o uso de dissulfiram.

**d. Resistência:** A resistência ao *metronidazol* não é problema terapêutico para a amebíase, embora tenham sido relatadas variedades de tricomonas resistentes ao fármaco.

2. **Tinidazol:** O *tinidazol* é um nitroimidazol de segunda geração com espectro de atividade, absorção, efeitos adversos e interações similares aos do *metronidazol*. É usado para o tratamento de amebíases, abscesso amébico hepático, giardíase e tricomoníase. O *tinidazol* é tão eficaz quanto o *metronidazol*, com duração de tratamento mais curta, mas é mais dispendioso. O consumo de álcool deve ser evitado durante o tratamento.

## B. Amebicidas luminais

Após completar o tratamento da doença amébica invasiva intestinal ou extraintestinal, deve ser administrado um fármaco luminal, como o *iodoquinol*, o *furoato de diloxanida* ou a *paromomicina*, para a eliminação de estados de colonização assintomáticos.

1. **Iodoquinol:** O *iodoquinol*, uma 8-hidroxiquinolona halogenada, é amebicida contra *E. histolytica* e é eficaz contra os trofozoítos luminais e os cistos. Os efeitos adversos do *iodoquinol* incluem urticária, diarreia e neuropatia periférica dose-dependente, incluindo a rara neurite óptica. O uso prolongado desse fármaco deve ser evitado.

2. **Paromomicina:** A *paromomicina* é um antimicrobiano aminoglicosídeo, o único eficaz contra as formas intestinais (luminais) de *E. histolytica*, porque não é absorvido significativamente no trato

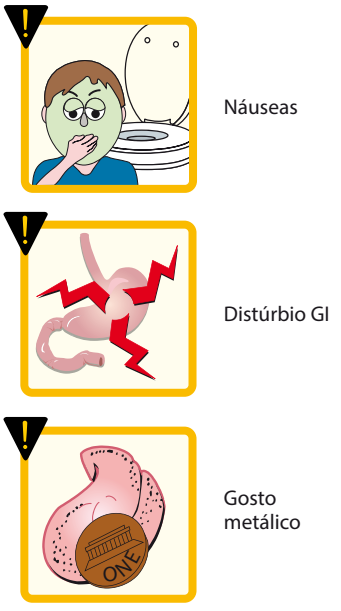



**Figura 43.3**
Efeitos adversos do *metronidazol*.

booksmedicos.org

| SÍNDROME CLÍNICA | FÁRMACO |
|---|---|
| **Portadores assintomáticos de cistos** | ***Iodoquinol*** **ou** ***paromomicina*** |
| **Diarreia/disenteria**<br><br>**Extraintestinal** | ***Metronidazol*** **+** ***iodoquinol*** **ou** ***paromomicina*** |
| **Abscesso amébico hepático** | ***Metronidazol*** **(ou *tinidazol*)** **+** ***iodoquinol*** **ou** ***paromomicina*** |

**Figura 43.4**

Algumas das opções terapêuticas comumente usadas no tratamento da amebíase.

gastrintestinal (TGI). A *paromomicina* é um amebicida direto e também exerce sua ação antiamébica reduzindo a população da flora intestinal. Ela também é um fármaco alternativo contra a criptosporidiose e a giardíase. Desconforto gastrintestinal (GI) e diarreia são os principais efeitos adversos.

### C. Amebicidas sistêmicos

Esses fármacos são úteis no tratamento de abscessos hepáticos e infecções da parede intestinal causados por amebas.

1. **Cloroquina:** A *cloroquina* é usada em associação com o *metronidazol* (ou como substituto para um dos nitroimidazóis em caso de intolerância) para tratar abscessos hepáticos amébicos. Ela elimina os trofozoítos no abscesso hepático, mas não é útil no tratamento da amebíase luminal. O tratamento deve ser seguido com um amebicida luminal. A *cloroquina* também é eficaz no tratamento da malária.

2. **Desidroemetina:** A *desidroemetina* é um fármaco alternativo para o tratamento da amebíase. O fármaco inibe a síntese proteica bloqueando o alongamento da cadeia. Injeção intramuscular (IM) é a via preferida, pois, quando pode ser irritante usado por via oral. O uso deste alcaloide da ipeca é limitado devido à sua toxicidade e foi amplamente substituído pelo *metronidazol.* Os efeitos adversos incluem dor no local da injeção, náusea, cardiotoxicidade (arritmias e insuficiência cardíaca congestiva), fraqueza neuromuscular, tonturas e urticária. Um resumo do tratamento da amebíase é apresentado na Figura 43.4.

## III. QUIMIOTERAPIA CONTRA MALÁRIA

A malária é uma doença infecciosa aguda causada por quatro espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*. É transmitida aos humanos por meio da picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles*. O *Plasmodium falciparum* é a espécie mais perigosa, causando uma doença aguda, rapidamente fulminante, caracterizada por febre elevada persistente, hipotensão ortostática e eritrocitose massiva (um aumento anormal no número de eritrócitos acompanhado de pernas avermelhadas e inchadas). Infecções por *P. falciparum* podem levar à obstrução capilar e à morte se não houver pronto atendimento. O *Plasmodium vivax* causa uma forma mais branda da doença. O *Plasmodium malariae* é comum em várias regiões tropicais, mas o *Plasmodium ovale* raramente é encontrado. A resistência dos mosquitos aos inseticidas e dos parasitas aos fármacos tem gerado novos desafios terapêuticos, particularmente no tratamento do *P. falciparum*. Um resumo do ciclo vital do parasita e dos locais de ação dos antimaláricos é apresentado na Figura 43.5.

### A. Primaquina

A *primaquina*, uma 8-aminoquinolina, é um antimalárico de uso oral que erradica primariamente as formas exoeritrocíticas (tecidos) de plasmódios e as formas exoeritrocíticas secundárias de malárias recorrentes (*P. vivax* e *P. ovale)*. (Nota: a *primaquina* é o único fármaco que previne as recaídas das malárias *P. vivax* e *P. ovale*, que podem permanecer na forma exoeritrocítica no fígado depois que a forma eritrocítica foi eliminada.) As formas sexuadas (gametocíticas) dos quatro plasmódios são destruídas no plasma ou são impedidas de maturar no mosquito,

booksmedicos.org

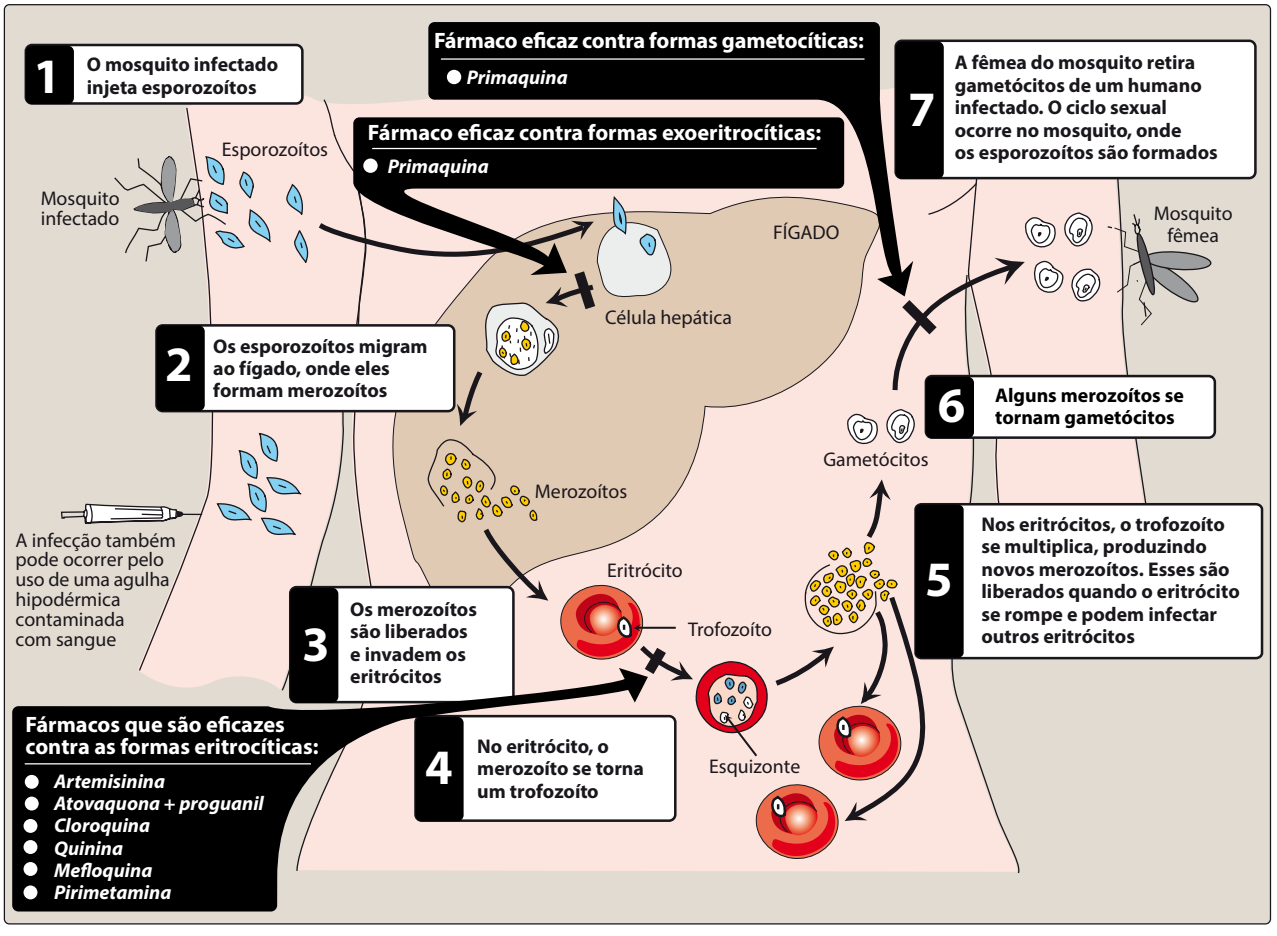



**Figura 43.5**

Ciclo de vida do parasita da malária, *P. falciparum*, mostrando os locais de ação de antimaláricos.

interrompendo, assim, a transmissão da doença. (Nota: a *primaquina* não é eficaz contra o estágio eritrocítico da malária e, por isso, é usada em conjunto com fármacos que combatem a forma eritrocítica [p. ex., *cloroquina e mefloquina*].)

1. **Mecanismo de ação:** Ainda que incompletamente compreendidos, os metabólitos da *primaquina* atuam como oxidantes responsáveis pela ação esquizonticida, bem como pela hemólise e pela metemoglobinemia verificadas como toxicidade.

2. **Farmacocinética:** A *primaquina* é bem absorvida após administração oral e não se concentra nos tecidos. Ela é rapidamente oxidada a vários compostos, sendo o principal deles um composto desaminado. Não está estabelecido qual dos compostos tem a atividade esquizonticida. Ela é minimamente biotransformada no fígado.

3. **Efeitos adversos:** A *primaquina* está associada com anemia hemolítica induzida por fármacos em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (Fig. 43.6). Doses altas podem causar desconforto abdominal (especialmente quando são administradas em associação com *cloroquina*) e metemoglobinemia

booksmedicos.org

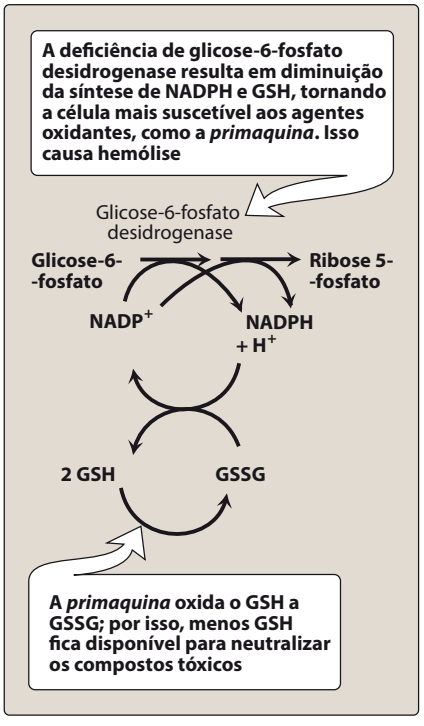



**Figura 43.6**

Mecanismo da anemia hemolítica induzida por *primaquina*.
GSH, glutationa reduzida; GSSG, glutationa oxidada; $NADP^+$, fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADPH, fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido.

ocasional. A *primaquina* não deve ser usada durante a gestação. Todas as espécies de *Plasmodium* podem desenvolver resistência à *primaquina*.

## B. Cloroquina

A *cloroquina* é uma 4-aminoquinolina sintética que tem sido a base do tratamento antimalárico e é o fármaco de escolha no tratamento da malária eritrocítica por *P. falciparum*, exceto nas cepas resistentes. A *cloroquina* é menos eficaz contra a malária por *P. vivax*. Ela é altamente específica contra a forma assexuada dos plasmódios. A *cloroquina* é usada na profilaxia da malária ao se viajar para áreas com malárias suscetíveis à *cloroquina*. (Nota: a *hidroxicloroquina* é uma alternativa à *cloroquina* na profilaxia e no tratamento da malária sensível à *cloroquina*.) A *cloroquina* também é eficaz no tratamento da amebíase extraintestinal.

1. **Mecanismo de ação:** Embora o mecanismo de ação não esteja completamente compreendido, os processos essenciais para a ação antimalárica da *cloroquina* são esquematizados na Figura 43.7. Depois de atravessar as membranas do eritrócito e dos plasmódios, a *cloroquina* (uma base diprótica fraca) se concentra no vacúolo alimentar ácido do parasita, primariamente por sequestro iônico. No vacúolo alimentar, o parasita digere a hemoglobina celular do hospedeiro para obter os aminoácidos essenciais. Contudo, esse processo também libera grandes quantidades de heme solúvel, que é tóxico para o parasita. Para proteger-se, o parasita polimeriza o heme em hemozoína (um pigmento), que é aprisionado no vacúolo alimentar do parasita. A *cloroquina* liga-se especificamente ao heme, impedindo a polimerização em hemozoína. O aumento do pH e o acúmulo de heme resultam em lesões oxidativas às membranas fosfolipídicas, levando à lise do parasita e do eritrócito.

2. **Farmacocinética:** A *cloroquina* é rápida e completamente absorvida após administração oral. O fármaco tem amplo volume de

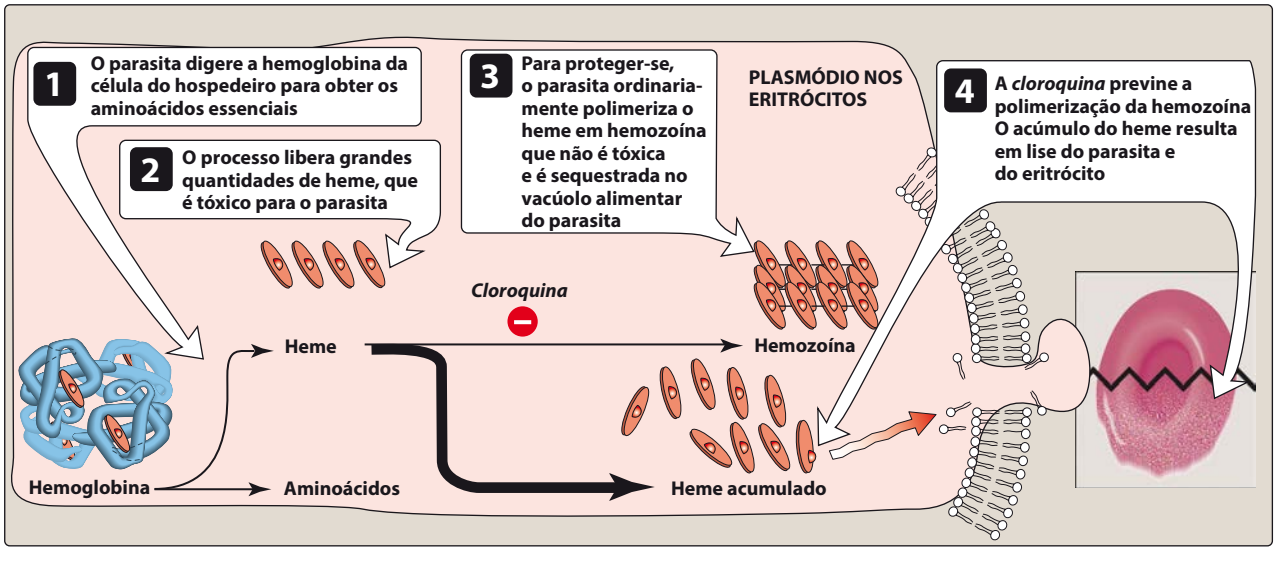



**Figura 43.7**

Ação da *cloroquina* na formação de hemozoína pelas espécies de plasmódios.

booksmedicos.org

distribuição e se concentra nos eritrócitos, no fígado, no baço, nos rins, nos pulmões, nos tecidos que contêm melanina e nos leucócitos. Ele persiste nos eritrócitos. A *cloroquina* também penetra o sistema nervoso central (SNC) e atravessa a placenta. Ela é desalquilada pelo sistema hepático de oxidases de função mista, mas alguns metabólitos retêm a atividade antimalárica. O fármaco e seus metabólitos são excretados de modo predominante na urina.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos são mínimos nas dosagens profiláticas baixas. Em dosagens maiores, podem ocorrer desconforto GI, prurido, cefaleia e visão turva (Fig. 43.8). (Nota: um exame oftalmológico deve ser feito rotineiramente.) Pode ocorrer coloração das unhas e membranas mucosas na administração crônica. A *cloroquina* deve ser usada com cautela em pacientes com disfunção hepática ou problemas GI graves ou naqueles com distúrbios neurológicos ou hematológicos. Os pacientes com psoríase ou porfiria não devem ser tratados com *cloroquina*, pois ela pode provocar um ataque agudo. A *cloroquina* pode prolongar o intervalo QT, e o uso com outros fármacos que também têm esse efeito deve ser evitado, se possível.

4. **Resistência:** A resistência tornou-se um grave problema médico na África, na Ásia e na maioria das áreas da América Central e do Sul. *P. falciparum* resistentes à *cloroquina* exibem alterações multigênicas que conferem elevado nível de resistência.

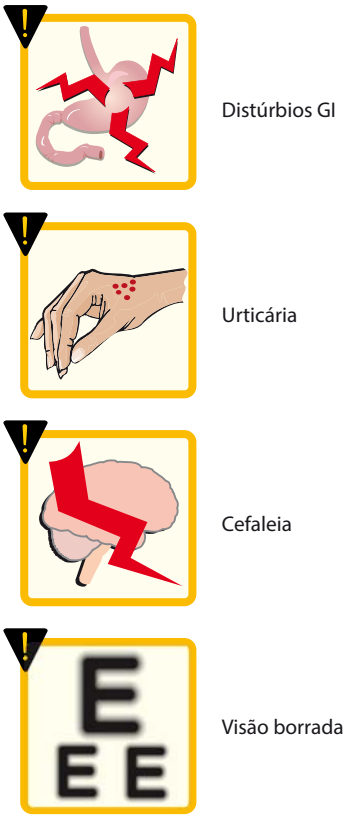



**Figura 43.8**
Alguns efeitos adversos comumente associados à *cloroquina*.

## C. Atovaquona + proguanil

A associação *atovaquona + proguanil* é eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes à *cloroquina* e é usada na prevenção e no tratamento da malária. A *atovaquona* inibe processos mitocondriais, como o transporte de elétrons, bem como a biossíntese de pirimidina e trifosfato de adenosina (ATP). O metabólito ativo da *proguanil*, *cicloguanil*, inibe a di-hidrofolato redutase do plasmódio, impedindo, assim, a síntese de DNA. O *proguanil* é biotransformado via CYP2C19, uma isoenzima conhecida por exibir polimorfismo genético, resultando em metabolismo pobre do fármaco em alguns pacientes. A associação deve ser tomada com alimento ou leite para aumentar a absorção. Efeitos adversos comuns incluem náuseas, êmese, dor abdominal, cefaleia, diarreia, anorexia e tonturas.

## D. Mefloquina

A *mefloquina* é um fármaco único, eficaz para profilaxia e tratamento de infecções causadas por formas multirresistentes de *P. falciparum*. Seu mecanismo de ação exato permanece indeterminado. Cepas resistentes foram identificadas, particularmente no sudoeste da Ásia. A *mefloquina* é bem absorvida após administração oral e amplamente distribuída aos tecidos. Tem meia-vida longa (20 dias), devido à circulação êntero-hepática e à sua concentração em vários tecidos. O fármaco sofre biotransformação extensa e é excretado primariamente via bile com as fezes. Os efeitos adversos em dosagens elevadas variam de náuseas, êmese e tonturas a desorientação, alucinações e depressão. Devido ao potencial de reações neuropsiquiátricas, a *mefloquina* geralmente é reservada para o tratamento da malária quando outros fármacos não

booksmedicos.org

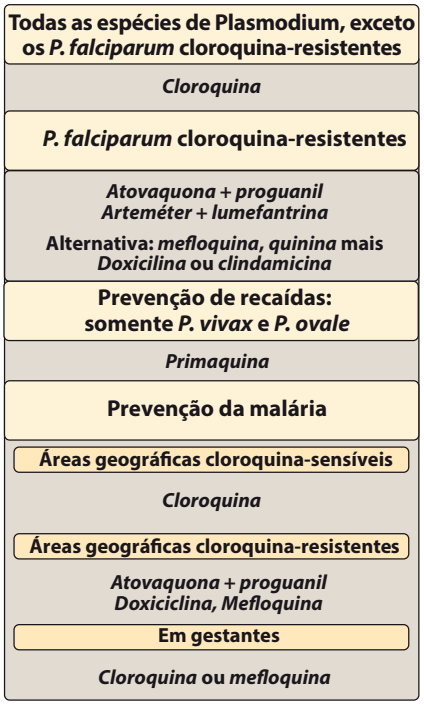



**Figura 43.9**

Tratamento e prevenção da malária.

podem ser usados. Anormalidades eletrocardiográficas e parada cardíaca são possíveis quando a *mefloquina* é usada concomitantemente com *quinina* ou *quinidina*.

## E. Quinina

A *quinina*, originalmente isolada da casca da planta cinchona, interfere na polimerização do heme, resultando em morte da forma eritrocitária do plasmódio. Ela é reservada para infestações graves e cepas de malária resistentes à *cloroquina*. A *quinina* geralmente é administrada em associação com *doxiciclina*, *tetraciclina ou clindamicina*. Por via oral, a *quinina* é bem distribuída pelo organismo. O principal efeito adverso da *quinina* é o cinchonismo, uma síndrome que causa náuseas, êmese, zumbidos e vertigens. Esses efeitos são reversíveis e não são motivos para suspender o tratamento. Contudo, o tratamento com *quinina* deve ser suspenso se ocorrer anemia hemolítica. As interações com fármacos incluem potencialização dos bloqueadores neuromusculares e elevação dos níveis de *digoxina* se forem ingeridas simultaneamente. A absorção de *quinina* é reduzida por antiácidos contendo alumínio.

## F. Artemisinina

*Artemisinina* é derivada da planta absinto doce (*sweet wormwood*), usada na tradicional medicina chinesa por vários séculos. A *artemisinina* e seus derivados são fármacos de primeira escolha, recomendados para o tratamento de malária por *P. falciparum* multirresistente. Para prevenir o desenvolvimento de resistência, esses fármacos não devem ser usados isoladamente. Por exemplo, *arteméter* é formulado com *lumefantrina* e usado no tratamento da malária não complicada. (Nota: a *lumefantrina* é um fármaco antimalária de ação similar à da *quinina* ou *mefloquina*.) O *artesunato* pode ser associado com *sulfadoxina-pirimetamina*, *mefloquina*, *clindamicina* ou outros. A ação antimalárica envolve a produção de radicais livres resultantes da hidrólise da ponte endoperóxido do fármaco pelo ferro do heme no vacúolo alimentar do parasita. Esses fármacos também podem ligar-se de forma covalente a proteínas maláricas específicas e danificá-las. Estão disponíveis preparações para uso oral, retal e intravenoso (IV), mas a meia-vida curta exclui o seu uso na profilaxia. Os efeitos adversos incluem náuseas, êmese e diarreia. Dosagens elevadas podem causar prolongamento do intervalo QT. Ocorreram reações de hipersensibilidade e urticária.

## G. Pirimetamina

A *pirimetamina* inibe a di-hidrofolato redutase do plasmódio, necessária para a síntese do tetra-hidrofolato (um cofator necessário para síntese dos ácidos nucleicos). Ela atua como esquizonticida no sangue e forte esporonticida quando o mosquito a ingere com o sangue do hospedeiro humano. A *pirimetamina* é usada isolada contra *P. falciparum*; está disponível como combinação em doses fixas com *sulfadoxina*. Desenvolveu-se resistência para essa associação, de modo que ela é administrada, em geral, com outros fármacos, como os derivados da *artemisinina*. A *pirimetamina* em associação com *sulfadiazina* também é usada contra *Toxoplasma gondii*. Se ocorrer anemia megaloblástica com o tratamento por *pirimetamina*, ela pode ser revertida com ácido folínico. A Figura 43.9 mostra algumas das opções terapêuticas no tratamento da malária.

booksmedicos.org

## IV. QUIMIOTERAPIA CONTRA TRIPANOSSOMÍASE

A tripanossomíase africana (doença do sono) e a tripanossomíase americana (também conhecida como doença de Chagas) são duas doenças crônicas e eventualmente fatais causadas por espécies de *Trypanosoma* (Fig. 43.10). Na doença do sono africana, *Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodesiense* vivem e crescem inicialmente no sangue. Mais tarde, o parasita invade o SNC, causando inflamação do cérebro e da medula espinal, o que produz a letargia característica e, eventualmente, o sono contínuo. A doença de Chagas é causada por *Trypanosoma cruzi* e é endêmica nas Américas Central e do Sul. Os antitripanossomais são apresentados a seguir.

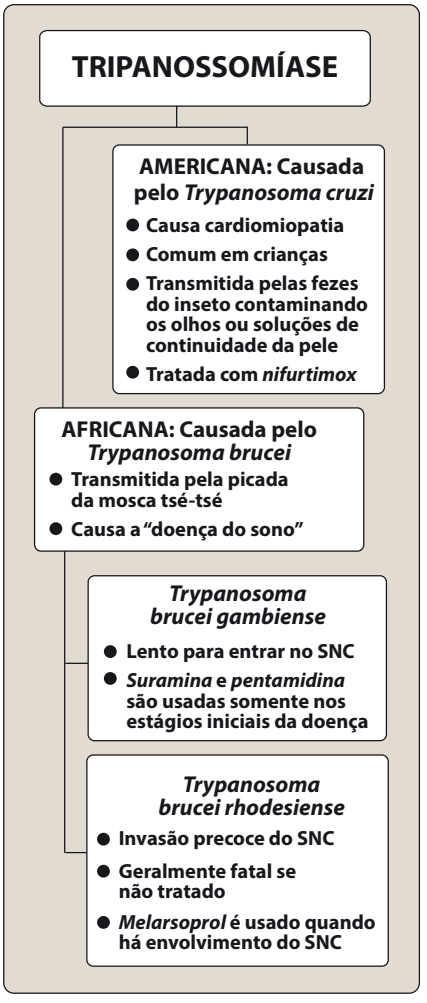



**Figura 43.10**

Resumo da tripanossomíase.
SNC, sistema nervoso central.

### A. Pentamidina

A *pentamidina* é ativa contra uma variedade de infecções por protozoários, incluindo a tripanossomíase africana devida ao *T. brucei gambiense*, para a qual é usada no tratamento do primeiro estágio (estágio hemolinfático sem envolvimento do SNC). A *pentamidina* também é uma alternativa para a profilaxia ou o tratamento de infecções causadas por *Pneumocystis jirovecii*. (Nota: o *P. jirovecii* é um fungo atípico que causa pneumonia em pacientes imunocomprometidos, como os infectados com o vírus da imunodeficiência humana [HIV]. A associação *sulfametaxazol + trimetropima* é preferida no tratamento de infecções por *P. jirovecii*; contudo, a *pentamidina* é uma alternativa em indivíduos alérgicos às sulfonamidas.) A *pentamidina* também é um fármaco alternativo no tratamento da leishmaniose.

1. **Mecanismo de ação:** O *T. brucei* concentra a *pentamidina* por um sistema de captação de alta afinidade dependente de energia. (Nota: a resistência é associada com a incapacidade de concentrar o fármaco.) Embora seu mecanismo de ação não esteja definido, há evidências de que o fármaco interfira na síntese de RNA, DNA, fosfolipídeos e proteínas do parasita.

2. **Farmacocinética:** A *pentamidina* é administrada por via IM ou IV para o tratamento da tripanossomíase e da pneumonia causada por *P. jirovecii*. (Nota: para profilaxia da pneumonia por *P. jirovecii*, a *pentamidina* é administrada via nebulizador.) O fármaco se distribui amplamente e se concentra no fígado, nos rins, nas suprarrenais, no baço e nos pulmões. Como ele não entra no LCS, é ineficaz contra o segundo estágio (envolvimento do SNC) da tripanossomíase. O fármaco não é biotransformado e é excretado lentamente na urina.

3. **Efeitos adversos:** Pode ocorrer grave disfunção renal, que é reversível com a descontinuação do fármaco. Outras reações adversas incluem hiperpotassemia, hipotensão, pancreatite, diabetes e hipo ou hiperglicemia.

### B. Suramina

A *suramina* é usada primariamente no primeiro estágio (sem envolvimento do SNC) da tripanossomíase africana devida ao *T. brucei rhodesiense*. O fármaco é muito reativo e inibe várias enzimas, especialmente aquelas envolvidas no metabolismo energético, que parece ser

booksmedicos.org

o mecanismo correlacionado com a atividade tripanossomicida. A *suramina* deve ser injetada por via IV. Liga-se às proteínas plasmáticas e não atravessa bem a barreira hematencefálica. Ela tem uma meia-vida de eliminação longa (mais de 40 horas) e é excretada principalmente inalterada na urina. Embora infrequentes, as reações adversas incluem náuseas, êmese, choque, perda de consciência, urticária aguda, blefarite e problemas neurológicos, como parestesias, fotofobias e hiperestesia das mãos e dos pés. Pode ocorrer insuficiência renal, que tende a se resolver com a interrupção do tratamento. Podem ocorrer reações agudas de hipersensibilidade, e uma dose de teste deve ser dada antes de administrar a *suramina*.

### C. Melarsoprol

O *melarsoprol* é um composto arsenical trivalente usado para o tratamento da infecção tripanossomal africana no segundo estágio (com envolvimento do SNC). Ele é o único fármaco disponível contra a tripanossomíase em segundo estágio devida ao *T. brucei rhodesiense*. O *melarsoprol* reage com grupos sulfidrilas de várias substâncias, incluindo enzimas no microrganismo e no hospedeiro. Foi notada alguma resistência, que pode ser devida à redução de captação do fármaco por transporte. O *melarsoprol* é administrado por injeção IV lenta e pode ser muito irritante aos tecidos vizinhos. Concentrações tripanossomicidas aparecem no LCS, tornando o *melarsoprol* o fármaco de escolha no tratamento de *T. brucei rhodesiense* que invade rapidamente o SNC. O hospedeiro facilmente oxida o *melarsoprol* a compostos arsenicais pentavalentes relativamente não tóxicos. O fármaco tem uma meia-vida muito curta e é rapidamente excretado na urina. O uso do *melarsoprol* é limitado por sua toxicidade ao SNC. Pode ocorrer encefalopatia reativa, que pode ser fatal em 10% dos casos. Outros efeitos adversos incluem neuropatia periférica, hipertensão e albuminúria. Reações de hipersensibilidade também podem ocorrer. Reações febris podem aparecer após a injeção. Anemia hemolítica pode ser observada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

### D. Eflornitina

A *eflornitina* é um inibidor irreversível da ornitina-descarboxilase. A inibição dessa enzima interrompe a produção de poliaminas no parasita, fazendo cessar a divisão celular. A formulação IV de *eflornitina* é o tratamento de primeira linha contra a tripanossomíase africana em segundo estágio causada por *T. brucei gambiense.* (Nota: a *eflornitina* tópica é usada como tratamento contra pelos faciais indesejados em mulheres.) A meia-vida curta da *eflornitina* necessita de administrações IV frequentes, tornando o regime de tratamento difícil de ser seguido. A *eflornitina* é menos tóxica do que o *melarprosol*, embora esteja associada com anemia, convulsões e surdez temporária.

### E. Nifurtimox

O *nifurtimox* é usado no tratamento de infecções por *T. cruzi* (doença de Chagas), embora o tratamento do estágio crônico de tal infecção tenha resultados variáveis. Ele também é útil no tratamento do segundo estágio de *T. brucei gambiense* em combinação com *eflornitina*. Sendo um composto nitroaromático, o *nifurtimox* sofre redução e, eventualmente, gera radicais de oxigênio intracelulares, como radicais superóxido e

booksmedicos.org

peróxido de hidrogênio (Fig. 43.11). Esses radicais altamente reativos são tóxicos ao *T. cruzi*. O *nifurtimox* é administrado por via oral. Ele é extensamente biotransformado, e os metabólitos são excretados principalmente na urina. Os efeitos adversos são comuns com a administração crônica, particularmente entre os idosos. As principais toxicidades incluem reações de hipersensibilidade (anafilaxia, dermatite) e problemas GI que podem ser graves o suficiente para causar perda de massa corporal. Neuropatia periférica é relativamente comum, e cefaleia e tontura também podem ocorrer.

### F. Benznidazol

O *benznidazol* é um derivado nitroimidazol com mecanismo de ação similar ao do *nifurtimox*. Ele tende a ser mais bem tolerado do que o *nifurtimox* e é uma alternativa para o tratamento da doença de Chagas. Os efeitos adversos incluem dermatites, neuropatia periférica, insônia e anorexia.

## V. QUIMIOTERAPIA CONTRA LEISHMANIOSE

Há três tipos de leishmaniose: cutânea, mucocutânea e visceral. (Nota: no tipo visceral [fígado e baço], o parasita está na corrente sanguínea e pode causar vários problemas graves.) A leishmaniose é transmitida dos animais aos humanos (e entre humanos) pela picadura de moscas infectadas. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração do parasita em material de biópsia e lesões cutâneas. Contra a leishmaniose visceral, o tratamento parenteral pode incluir *anfotericina B* (ver Cap. 42) e antimoniais pentavalentes, como o *estibogliconato de sódio*, com *pentamidina* e *paromomicina* como fármacos alternativos. *Miltefosina* é um fármaco oral contra a leishmaniose visceral. A escolha do fármaco depende da espécie de *Leishmania*, de fatores do hospedeiro e do padrão de resistência notado na área geográfica onde a infecção foi adquirida.

### A. Estibogliconato de sódio

O *estibogliconato de sódio* não é eficaz *in vitro*. Por isso, foi proposto que a redução ao composto antimonial trivalente é essencial para a atividade. O mecanismo de ação exato não foi determinado. Como não é absorvido por administração oral, o *estibogliconato de sódio* deve ser administrado por via parenteral e se distribui no compartimento extravascular. A biotransformação é mínima, e o fármaco é excretado com a urina. Os efeitos adversos incluem dor no local de injeção, pancreatite, aumento das enzimas hepáticas, artralgias, mialgias, distúrbios GI e arritmias cardíacas. As funções hepática e renal devem ser monitoradas periodicamente.

### B. Miltefosina

A *miltefosina* é o primeiro fármaco ativo por via oral contra a leishmaniose visceral. Ele também pode ter alguma atividade contra formas cutâneas e mucocutâneas da doença. O mecanismo de ação preciso não é conhecido, mas a *miltefosina* parece interferir com fosfolipídeos na membrana celular do parasita, induzindo apoptose. Náuseas e êmese são efeitos adversos comuns. Este fármaco é teratogênico e deve ser evitado durante a gestação.

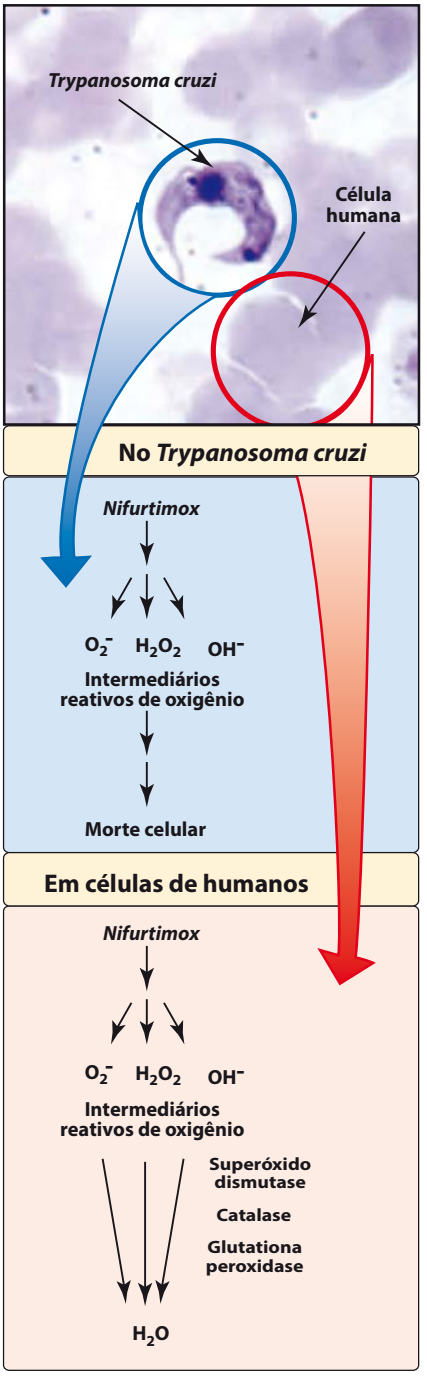



**Figura 43.11**
Geração de intermediários tóxicos pelo *nifurtimox*.

booksmedicos.org

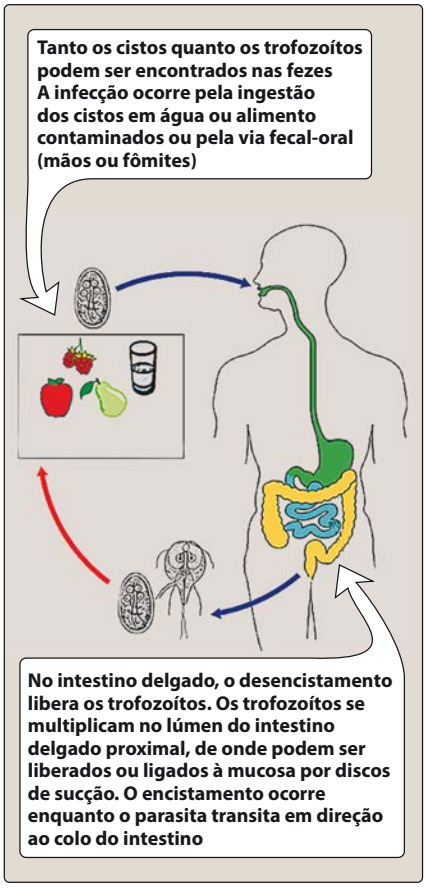



**Figura 43.12**
Ciclo de vida da *G. lamblia*.

## VI. QUIMIOTERAPIA CONTRA A TOXOPLASMOSE

Uma das infecções mais comuns em humanos é causada pelo protozoário *T. gondii*, que é adquirido por meio do consumo de carne infectada crua ou mal cozida. A mulher gestante infectada pode transmitir os microrganismos ao seu feto. Os gatos são os únicos animais que liberam oocistos, que podem infectar outros animais e humanos. O tratamento de escolha para essa condição é a associação de *sulfadiazina* com *pirimetamina*. O ácido folínico é administrado comumente para proteger contra a deficiência de folato. (Nota: ao primeiro sinal de urticária, a *pirimetamina* deve ser suspensa, pois a hipersensibilidade a esse fármaco pode ser grave.) *Pirimetamina* com *clindamicina* ou a combinação de *sulfametoxazol + trimetoprima* são tratamentos alternativos. *Sulfametoxazol + trimetroprima* é usado para a profilaxia de toxoplasmose (bem como de *P. jirovecii*) em pacientes imunocomprometidos.

## VII. QUIMIOTERAPIA CONTRA A GIARDÍASE

*Giardia lamblia* é o parasita intestinal mais comumente diagnosticado nos EUA. Ele tem dois ciclos de vida: o trofozoíto binucleado com quatro flagelos e o cisto tetranucleado resistente a fármacos (Fig. 43.12). A ingestão, em geral de água contaminada, leva à infecção. Os trofozoítos se localizam no intestino delgado e se dividem por fissão binária. Ocasionalmente, são formados cistos que passam para o exterior com as fezes. Embora algumas infecções sejam assintomáticas, pode ocorrer intensa diarreia, que pode ser muito grave em pacientes imunocomprometidos. O tratamento de escolha é o *metronidazol*, por 5 dias e via oral. O *tinidazol* é uma alternativa que é tão eficaz quando o *metronidazol* no tratamento da giardíase. Este fármaco é administrado por via oral em dose simples. A *nitazoxanida*, um derivado nitrotiazol, também está aprovada para tratar a giardíase. (Nota: a *nitazoxanida* também pode ser usada contra a criptosporidiose [uma doença diarreica mais comum em pacientes imunocomprometidos] causada pelo parasita *Cryptosporidium parvum*.) Contra a giardíase, a *nitazoxanida* é administrada em um curso de 3 dias de tratamento oral. O anti-helmíntico *albendazol* também pode ser eficaz contra a giardíase, e a *paromomicina* é usada às vezes para o tratamento da giardíase em gestantes.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

43.1 Após uma infecção aguda, qual das seguintes medicações é administrada para combater colonização assintomática de *E. histolytica*?

A. *Cloroquina.*
B. *Iodoquinol.*
C. *Metronidazol.*
D. *Primaquina.*

Resposta correta = B. *Iodoquinol*, *furoato de diloxanida* e *paromomicina* são amebicidas luminais administrados geralmente com amebicidas sistêmicos ou mistos para tratar o estado de colonização assintomático. A *cloroquina* é um amebicida sistêmico e antimalárico. O *metronidazol* é um amebicida misto. A *primaquina* é um antimalárico.

booksmedicos.org

43.2 Um grupo de estudantes universitários viaja em missão a uma área de malária resistente à *cloroquina*. Qual dos seguintes fármacos pode ser usado para prevenção e tratamento da malária nesses estudantes?

A. *Pirimetamina.*
B. *Artemisinina.*
C. *Atovaquona + proguanil.*
D. *Melarsoprol.*

Resposta correta = C. A associação *atovaquona + proguanil* tem sido usada tanto para prevenção como para tratamento da malária em áreas resistentes à *cloroquina*. A *pirimetamina* não é recomendada para a profilaxia da malária. A *artemisinina* e seus derivativos não são usados na profilaxia, somente no tratamento da malária. O *melarsoprol* é usado para o tratamento da doença do sono africana.

43.3 Qual dos seguintes fármacos está disponível como medicação oral para o tratamento da leishmaniose visceral?

A. *Arteméter + lumefantrina.*
B. *Miltefosina.*
C. *Nitazoxanida.*
D. *Tinidazol.*

Resposta correta = B. A *miltefosina* é o único fármaco oral disponível para o tratamento da leishmaniose visceral. Todos os outros fármacos são administrados por via oral, mas *arteméter + lumefantrina* é usado no tratamento da malária, *nitazoxanida* é usada no tratamento da giardíase ou criptosporidiose, e o *tinidazol* é eficaz contra amebíase ou giardíase.

43.4 Um jovem de 18 anos é diagnosticado com doença de Chagas. Qual a melhor medicação para este paciente?

A. *Nifurtimox.*
B. *Suramina.*
C. *Estibogliconato de sódio.*
D. *Metronidazol.*

Resposta correta = A. O *nifurtimox* é indicado para o tratamento da tripanossomíase americana (doença de Chagas) causada por *T. cruzi*. a *suramina* é usada para o tratamento do primeiro estágio da tripanossomíase africana devida a *T. brucei rhodesiense*. O *estibogliconato de sódio* é usado para o tratamento da leshmaniose. O *metronidazol* é usado no tratamento da amebíase e da giardíase.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 44

# Anti-helmínticos

Lisa Clayville Martin

## I. RESUMO

Nematódeos, trematódeos e cestóideos são os três maiores grupos de helmintos (vermes) que infectam os humanos. Os anti-helmínticos (Fig. 44.1) atuam contra alvos metabólicos presentes nos parasitas, mas ausentes ou com características diferentes nos hospedeiros. A Figura 44.2 ilustra a alta incidência de infecções por helmintos em todo o mundo. A maioria dos anti-helmínticos visa eliminar os parasitas do organismo, bem como controlar a propagação da infecção.

**CONTRA NEMATÓDEOS**

*Dietilcarbamazina*
*Ivermectina*
*Mebendazol*
*Pamoato de pirantel*
*Tiabendazol*

**CONTRA TREMATÓDEOS**

*Praziquantel*

**CONTRA CESTÓDEOS**

*Albendazol*
*Niclosamida*

**Figura 44.1**
Resumo dos anti-helmínticos.

## II. FÁRMACOS USADOS CONTRA OS NEMATÓDEOS

Os nematódeos são vermes redondos e alongados que possuem um sistema digestivo completo. Eles causam infecções no intestino, bem como no sangue e nos tecidos.

### A. Mebendazol

O *mebendazol*, um composto benzimidazólico sintético, é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Trichuris trichiura* (*tricuro*), *Enterobius vermicularis*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* e *Ascaris lumbricoides* (lombriga). O *mebendazol* atua inibindo a montagem dos microtúbulos no parasita e também bloqueando a captação de dextrose de modo irreversível. Os parasitas atingidos são expelidos nas fezes. Os efeitos adversos incluem dor abdominal e diarreia. O *mebendazol* não deve ser usado em gestantes. (Nota: vários anti-helmínticos devem ser evitados durante a gestação [Fig. 44.3]; contudo, em programas de prevenção ou tratamento em massa, certos fármacos, como o *mebendazol* e o *albendazol*, podem ser usados no segundo e terceiro trimestres.)

### B. Pamoato de pirantel

O *pamoato de pirantel* também é eficaz no tratamento de infecções causadas por *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *N. americanus* e *A. duodenale* (Fig. 44.4). O *pamoato de pirantel* é pouco absorvido por via oral e

booksmedicos.org

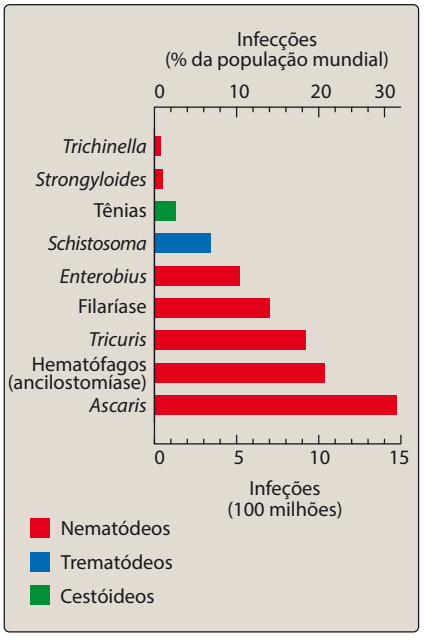



**Figura 44.2**

Incidência relativa de helmintos na população mundial.

exerce seus efeitos no trato intestinal. Ele atua como fármaco despolarizante e bloqueador neuromuscular, causando liberação de acetilcolina, inibição da colinesterase e paralisia dos vermes. O verme paralisado se solta de sua fixação no trato intestinal e é expelido. Os efeitos adversos são leves e incluem náuseas, êmese e diarreia.

### C. Tiabendazol

O *tiabendazol*, um benzimidazólico sintético, é um fármaco anti-helmíntico potente e de amplo espectro. O uso atual do *tiabendazol* é limitado ao tratamento tópico da *larva migrans* cutânea (bicho geográfico). Devido à sua toxicidade, em várias aplicações clínicas ele foi substituído por outros fármacos.

### D. Ivermectina

A *ivermectina* é o fármaco de escolha para o tratamento contra a *larva migrans* cutânea, a estrongiloidíase e a oncocercose (cegueira dos rios), esta causada pelo *Onchocerca volvulus* (ela mata as microfilárias, mas não atua contra vermes adultos). (Nota: a *ivermectina* é útil também no tratamento de pediculose [piolhos] e sarna.) A *ivermectina* atua nos receptores de canais de cloro disparados por glutamato. O influxo de cloreto aumenta e ocorre hiperpolarização, resultando em paralisia e morte do helminto. Ela é administrada por via oral e não atravessa facilmente a barreira hematencefálica. *A ivermectina* não deve ser usada durante a gestação (Fig. 44.3). A morte das microfilárias na oncocercose pode causar a perigosa reação de Mazzotti (febre, cefaleia, tontura, sonolência e hipotensão). A gravidade dessa reação está relacionada à carga parasitária. Anti-histamínicos ou esteroides podem ser administrados para diminuir os sintomas.

### E. Dietilcarbamazina

A *dietilcarbamazina* é o fármaco de escolha contra a filariose, causada pela infecção por *Wuchereria bancrofti e Brugia malayi*. Ela mata as microfilárias e atua contra os vermes adultos. (Nota: em países onde a filariose é endêmica, as associações de fármacos antifilárias – *dietilcarbamazina* e *albendazol* ou *ivermectina* e *albendazol* – podem ser usadas como quimioterapia preventiva.) A *dietilcarbamazina* é rapidamente absorvida após administração oral junto com alimentos e é excretada principalmente na urina. Os efeitos colaterais podem incluir febre, náusea, êmese, artralgia e cefaleia. (Nota: a *dietilcarbamazina* pode acelerar a cegueira e causar reação de Mazzotti grave em pacientes com oncocercose. Por isso, deve ser evitada em pacientes com essa doença.)




**Figura 44.3**

*Albendazol*, *ivermectina*, *mebendazol* e *tiabendazol* devem ser evitados durante a gestação.

## III. FÁRMACOS USADOS CONTRA OS TREMATÓDEOS

Os trematódeos (fascíolas) são vermes achatados em formato de folha e, geralmente, caracterizados pelos tecidos que infectam, como fígado, pulmões, intestinos ou sangue (Fig. 44.5).

### A. Praziquantel

O *praziquantel* é o fármaco de escolha para o tratamento de todas as formas de esquistossomose, outras infecções por trematódeos e infecções por cestóideos, como a teníase. O *praziquantel* também é usado extrabula no tratamento da cisticercose, causada por larvas

booksmedicos.org

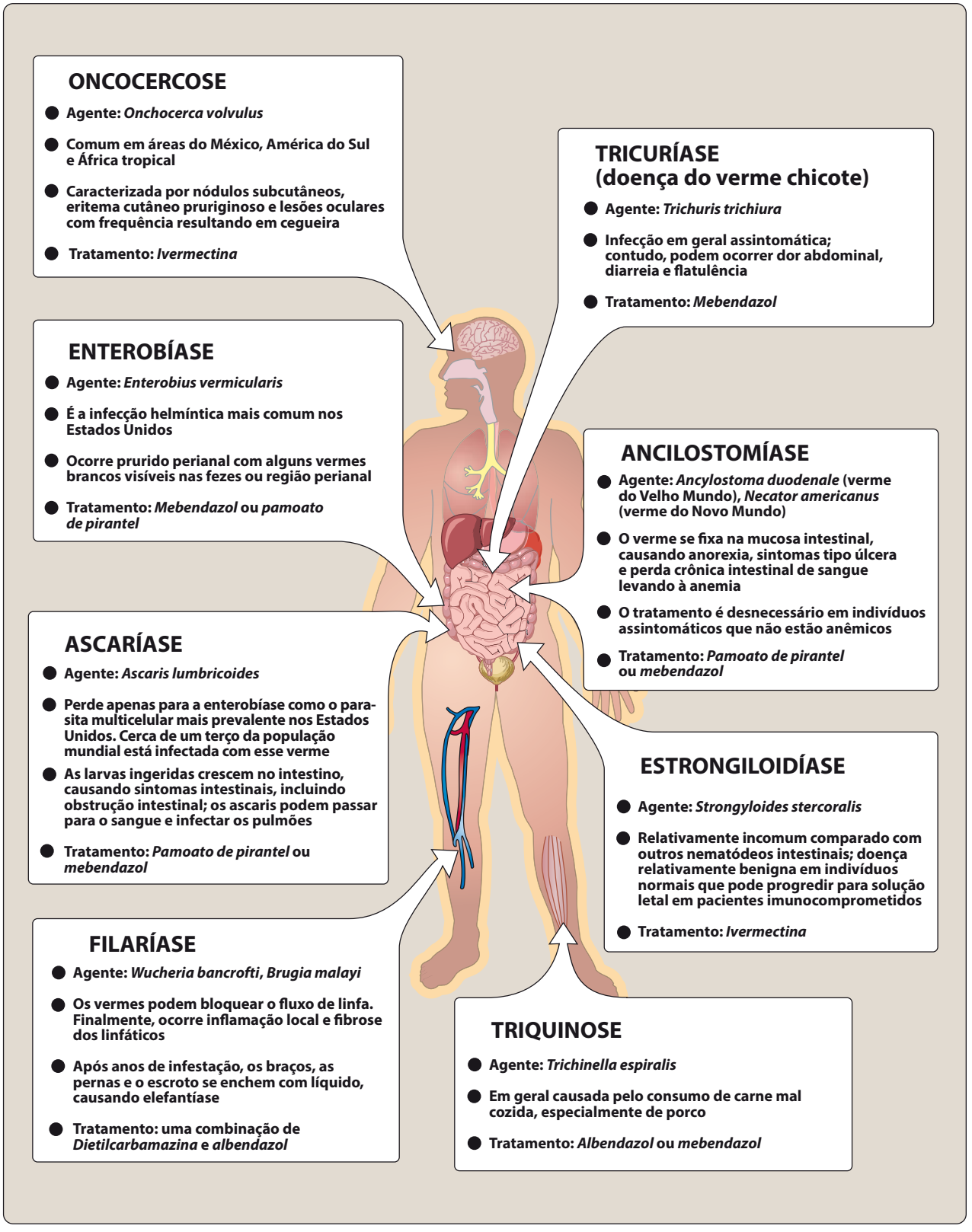



**Figura 44.4**

Características e tratamento das infecções mais comuns por nematódeos.

booksmedicos.org

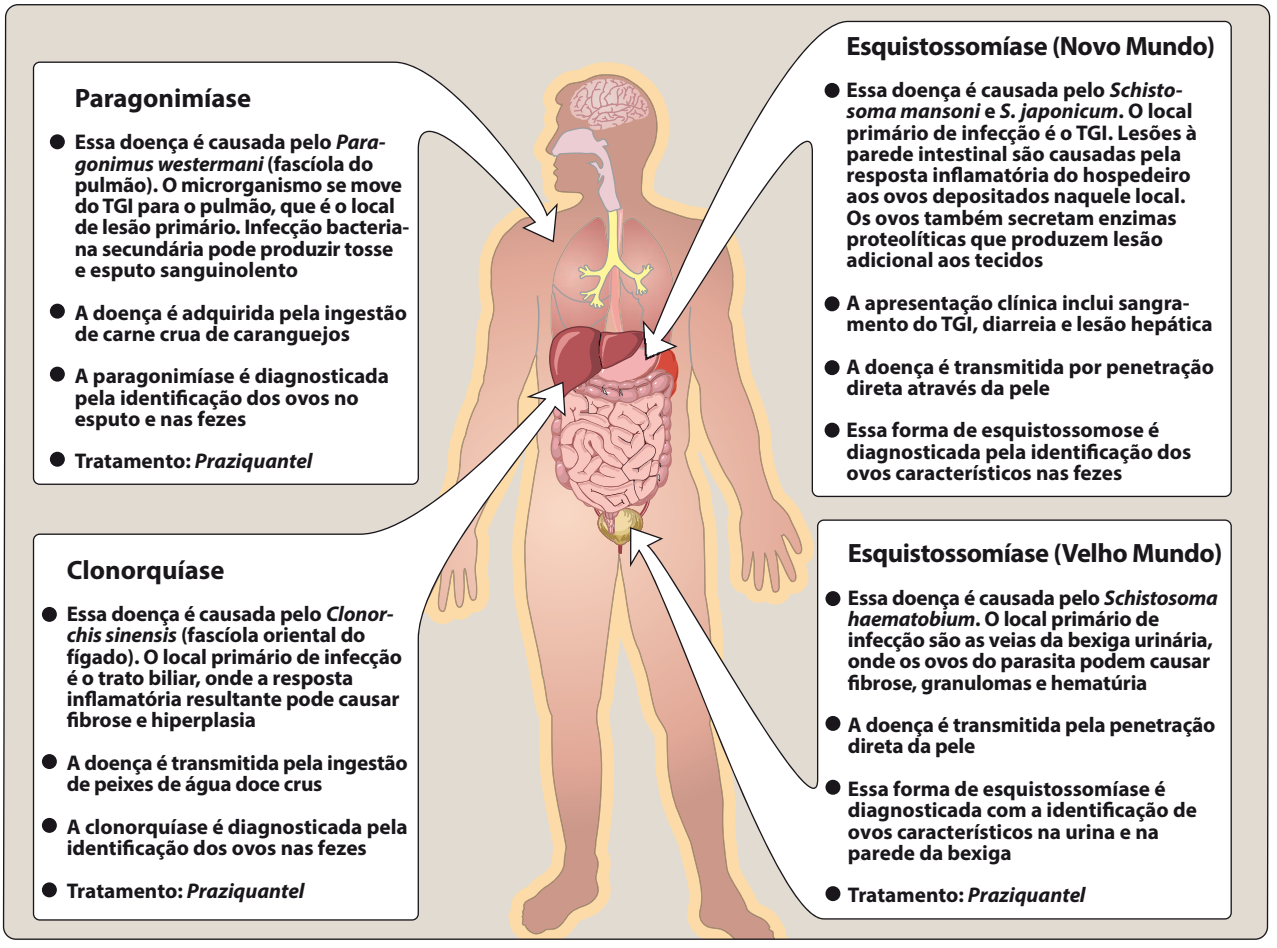



**Figura 44.5**

Características e tratamento das infecções mais comuns por trematódeos.

de *Taenia solium* (Fig. 44.6). A permeabilidade da membrana celular ao cálcio aumenta, causando contratura e paralisia do parasita. *O praziquantel* deve ser ingerido com algum alimento e não deve ser mastigado, devido ao gosto amargo. É rapidamente absorvido após administração oral e distribuído pelo líquido cerebrospinal (LCS). É extensamente biotransformado, e os metabólitos inativos são excretados primariamente na urina. Os efeitos adversos comuns incluem tontura, mal-estar e anorexia, bem como distúrbios gastrintestinais. *Dexametasona*, *fenitoína*, *rifampicina* e *carbamazepina* podem aumentar a biotransformação do *praziquantel*. A *cimetidina* causa aumento dos níveis de *praziquantel*. Este fármaco é contraindicado para o tratamento da cisticercose ocular, pois a destruição do parasita no olho pode causar lesão irreversível.

## IV. FÁRMACOS USADOS CONTRA OS CESTÓIDEOS

Os cestóideos, ou tênias, têm normalmente corpo achatado e segmentado, e se fixam no intestino do hospedeiro (Fig. 44.6). Como os trematódeos, os cestóideos não têm boca e trato digestivo durante todo o seu ciclo vital.

booksmedicos.org

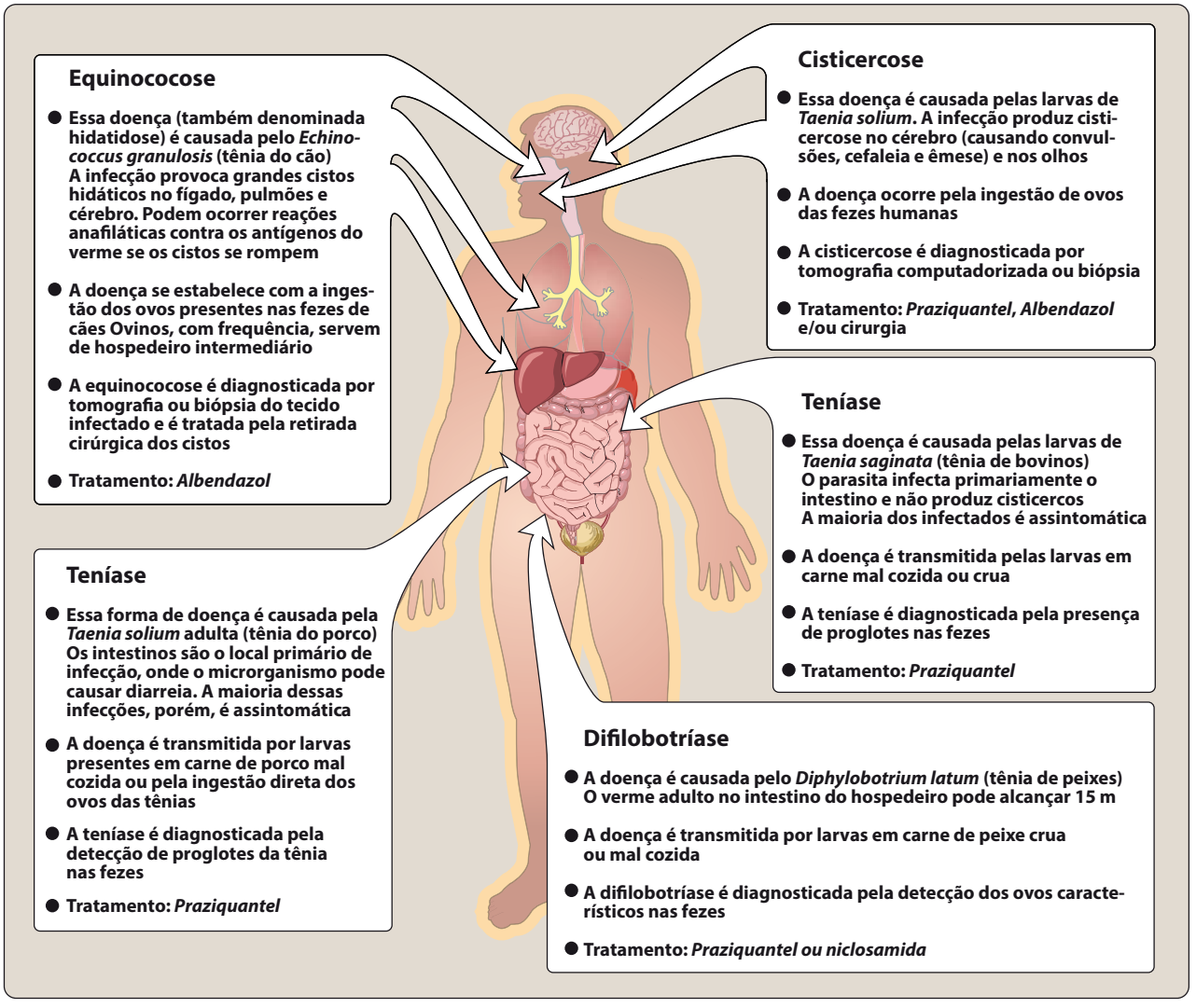



**Figura 44.6**

Características e tratamento das infecções mais comuns por cestóideos.

## A. Niclosamida

A *niclosamida* é uma alternativa ao *praziquantel* para o tratamento de teníase, difilobotríase e outras infecções por cestóideos. Ela inibe a fosforilação mitocondrial do difosfato de adenosina (ADP) no parasita, tornando-se letal para o escólece do cestóideo e para os segmentos, mas não para os ovos. O metabolismo anaeróbio também pode ser inibido. Um laxante é administrado antes da administração oral da *niclosamida* para eliminar do intestino todos os segmentos mortos e aumentar a digestão e a eliminação dos ovos. O consumo de álcool deve ser evitado um dia antes do uso de *niclosamida*.

## B. Albendazol

*O albendazol*, outro benzimidazólico, inibe a síntese de microtúbulos e a captação de glicose em nematódeos, além de ser eficaz contra a maioria

booksmedicos.org

dos nematódeos conhecidos. Sua aplicação terapêutica primária, contudo, é o tratamento contra infestações por cestóideos, como cisticercose e hidatidose, esta causada por estágios larvais de *Echinococcus granulosus*. (Nota: o *albendazol* também é muito eficaz no tratamento da microsporidiose, uma infecção fúngica.) A absorção do *albendazol* após administração oral é errática, mas aumenta com alimentação rica em gorduras. Ele se distribui amplamente, incluindo o LCS. Ele sofre extensa biotransformação de primeira passagem, incluindo a formação de um sulfóxido ativo. O *albendazol* e seus metabólitos são excretados primariamente na urina. Quando este fármaco é usado em tratamentos curtos (1-3 dias) contra infestações por nematódeos, os efeitos adversos são leves e transitórios, e incluem cefaleia e náusea. O tratamento da hidatidose (por 3 meses) oferece risco de hepatotoxicidade e, raramente, agranulocitose ou pancitopenia. O tratamento médico da neurocisticercose está associado a respostas inflamatórias decorrentes dos parasitas que morrem no sistema nervoso central (SNC), incluindo cefaleia, êmese, hipertermia e convulsão.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

44.1 Um homem mexicano de 48 anos apresenta convulsões e outros sintomas neurológicos. Ovos de *T. solium* foram encontrados no exame de fezes. Imagens da ressonância magnética do cérebro revelaram vários cistos, alguns dos quais calcificados. Qual dos seguintes fármacos será benéfico para este indivíduo?

A. *Ivermectina.*
B. *Pamoato de pirantel.*
C. *Albendazol.*
D. *Dietilcarbamazina.*
E. *Niclosamida.*

Resposta correta = C. Os sintomas e outros achados deste paciente são consistentes com neurocisticercose. O *albendazol* é o fármaco de escolha para o tratamento dessa infestação. Os outros anti-helmínticos não são eficazes contra formas larvárias de tênias.

44.2 Um homem de 56 anos, da América do Sul, revelou-se parasitado por esquistossomas e *T. solium* (a tênia do porco). Qual dos seguintes anti-helmínticos é eficaz contra ambos os parasitas?

A. *Albendazol.*
B. *Ivermectina.*
C. *Mebendazol.*
D. *Praziquantel.*

Resposta correta = D. O *praziquantel* é o fármaco de escolha para o tratamento de infestações por trematódeos e cestóideos. Embora o *albendazol* também seja eficaz contra a cisticercose, ele não é eficaz contra trematódeos, e este paciente não apresenta evidências de cisticercose. A *ivermectina* e o *mebendazol* combatem infestações por nematódeos.

44.3 Qual das seguintes medicações inibe a fosforilação do ADP?

A. *Albendazol.*
B. *Mebendazol.*
C. *Niclosamida.*
D. *Praziquantel.*

Resposta correta = C. A *niclosamida* inibe a fosforilação mitocondrial do ADP do parasita, que produz energia utilizável na forma de trifosfato de adenosina (ATP).

44.4 Qual dos seguintes fármacos usado no tratamento da cegueira dos rios atua nos canais de cloreto e pode causar reação de Mazzotti?

A. *Ivermectina.*
B. *Praziquantel.*
C. *Pamoato de pirantel.*
D. *Albendazol.*

Resposta correta = A. A *ivermectina* atua nos receptores de canais de cloreto disparados por glutamato. O influxo de cloreto aumenta, e ocorre hiperpolarização, resultando em paralisação do helminto.

booksmedicos.org

# 45

# Antiviróticos

Elizabeth Sherman

## I. RESUMO

Os vírus são parasitas obrigatoriamente intracelulares. Eles são desprovidos tanto de parede celular quanto de membrana celular, e não realizam processos metabólicos. Os vírus usam muito do mecanismo metabólico do hospedeiro, e poucos fármacos são suficientemente seletivos para evitar a multiplicação viral sem lesar as células hospedeiras. O tratamento das doenças virais é ainda mais complicado pelo fato de os sintomas clínicos aparecerem tardiamente no curso da doença, num momento em que a maioria das partículas virais já se multiplicou. Nessa etapa da infecção viral, a administração de fármacos que bloqueiam a replicação do vírus tem eficácia limitada. Todavia, alguns antiviróticos são úteis como agentes profiláticos. Os poucos grupos de vírus que respondem aos antivirais disponíveis são discutidos neste capítulo. Para facilitar a revisão desses fármacos, eles estão agrupados de acordo com o tipo de infecção atingido (Fig. 45.1).

## II. TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS

As infecções virais do trato respiratório, para as quais existem tratamentos, incluem a gripe (ou influenza) tipos A e B e o vírus sincicial respiratório (VSR). (Nota: a imunização contra a gripe A é a abordagem preferencial. Contudo, os antivirais são usados quando os pacientes são alérgicos à vacina ou quando ocorre um surto.)

### A. Inibidores da neuraminidase

Os inibidores da neuraminidase *oseltamivir* e *zanamivir* são eficazes contra os dois tipos de vírus da gripe, A e B. Eles não interferem na resposta imune à vacina da gripe. Administrados antes da exposição, os

**CONTRA INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS**

*Amantadina*
*Oseltamivir*
*Ribavirina*
*Rimantadina*
*Zanamivir*

**CONTRA INFECÇÕES VIRAIS HEPÁTICAS**

*Adefovir*
*Boceprevir*
*Entecavir*
*Interferona*
*Lamivudina*
*Peginterferona*
*Telaprevir*
*Telbivudina*
*Tenofovir*

**CONTRA INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS E CITOMEGALOVÍRUS**

*Aciclovir*
*Cidofovir*
*Fanciclovir*
*Foscarnet*
*Ganciclovir*
*Penciclovir*
*Trifluridina*
*Valaciclovir*
*Valganciclovir*

**CONTRA HIV: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO OU NUCLEOTÍDEO**

*Abacavir*
*Didanosina*
*Encitrabina*
*Estavudina*
*Lamivudina*
*Tenofovir*
*Zidovudina*

**Figura 45.1**

Resumo dos antiviróticos. HIV, vírus da imunodeficiência humana.
*(Continua)*

booksmedicos.org

| CONTRA HIV: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO |
|---|
| *Delavirdina* |
| *Efavirenz* |
| *Etravirina* |
| *Nevirapina* |
| *Rilpivirina* |
| **CONTRA HIV: INIBIDORES DE PROTEASES** |
| *Atazanavir* |
| *Darunavir* |
| *Fosamprenavir* |
| *Indinavir* |
| *Lopinavir + ritonavir* |
| *Nelfinavir* |
| *Ritonavir* |
| *Saquinavir* |
| *Tipranavir* |
| **CONTRA HIV: INIBIDORES DE ENTRADA** |
| *Enfuvirtida* |
| *Maraviroque* |
| **CONTRA HIV: INIBIDORES DA INTEGRASE** |
| *Dolutegravir* |
| *Elvitegravir* |
| *Raltegravir* |
| **CONTRA HIV: COMBINAÇÕES DE DOSES FIXAS** |
| *Efavirenz + entricitabina + tenofovir* |
| *Elvitegravir + cobicistate + tenofovir + entricitabina* |
| *Entricitabina + tenofovir* |
| *Lamivudina + abacavir* |
| *Rilpivirina + tenofovir + entricitabina* |
| *Zidovudina + lamivudina* |
| *Zidovudina + lamivudina + abacavir* |

**Figura 45.1** *(Continuação)*

Resumo dos antiviróticos.
HIV, vírus da imunodeficiência humana.

inibidores da neuraminidase previnem a infecção e, se forem administrados 24 a 48 horas após o início dos sintomas, diminuem modestamente a intensidade e a duração dos sintomas.

1. **Mecanismo de ação:** O vírus da gripe emprega uma neuraminidase específica, que é inserida na membrana celular do hospedeiro para proporcionar a liberação de vírions recentemente formados. Essa enzima é essencial para o ciclo vital do vírus. O *oseltamivir* e o *zanamivir* inibem seletivamente a neuraminidase, prevenindo, assim, a liberação de novos vírions e sua disseminação de célula a célula.

2. **Farmacocinética:** O *oseltamivir* é um pró-fármaco ativo por via oral, rapidamente biotransformado pelo fígado em sua forma ativa. O *zanamivir* não é tão ativo por via oral quanto é por inalação. Ambos são eliminados, inalterados, na urina (Fig. 45.2).

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais comuns do *oseltamivir* são desconforto gastrintestinal (GI) e náuseas, que podem ser aliviados pela ingestão do fármaco com alimento. Ocorre irritação do trato respiratório com *zanamivir.* Ele deve ser usado com cautela em indivíduos com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pois pode ocorrer broncoespasmo.

4. **Resistência:** Foram identificadas mutações da enzima neuraminidase em adultos tratados com ambos os inibidores. Esses mutantes, todavia, são frequentemente menos infectantes e virulentos do que o tipo selvagem.

## B. Antivirais adamantano

O espectro terapêutico dos derivados de adamantano, *amantadina* e *rimantadina*, é limitado a infecções por influenza A. Devido à resistência generalizada, os adamantanos não são recomendados para o tratamento ou a profilaxia da gripe A.

1. **Mecanismo de ação:** A *amantadina* e a *rimantadina* interferem na função da proteína viral M2, possivelmente bloqueando o descascamento da partícula viral e prevenindo a liberação do vírus no interior da célula infectada.

2. **Farmacocinética:** Ambos os fármacos são bem absorvidos após a administração oral. A *amantadina* se distribui por todo o organismo e penetra facilmente no sistema nervoso central (SNC), e a *rimantadina* não atravessa a barreira hematencefálica na mesma extensão. A *amantadina* é excretada, primariamente inalterada, na urina; é preciso diminuir a dosagem na disfunção renal. A *rimantadina* é extensamente biotransformada pelo fígado. Esse fármaco e seus metabólitos são eliminados pelos rins (Fig. 45.3).

3. **Efeitos adversos:** A *amantadina* é associada principalmente a efeitos adversos no SNC, como insônia, tontura e ataxia. Efeitos adversos mais graves podem incluir alucinação e convulsão. A *amantadina* deve ser usada cautelosamente em pacientes com problemas psiquiátricos, aterosclerose cerebral, alterações renais ou epilepsia. A *rimantadina* causa poucas reações no SNC. Ambos os fármacos causam intolerância GI e devem ser usados com cautela em gestantes e lactantes.

4. **Resistência:** O vírus da gripe A pode desenvolver resistência rapidamente, e linhagens resistentes podem ser transmitidas

booksmedicos.org

facilmente para contatos próximos. Foi demonstrado que a resistência ocorre devido à alteração de um aminoácido da matriz proteica M2. Ocorre resistência cruzada entre os dois fármacos.

### C. Ribavirina

*A ribavirina*, um análogo sintético da guanosina, é eficaz contra um amplo espectro de vírus RNA e DNA. Por exemplo, a *ribavirina* é usada no tratamento de adolescentes e crianças imunodeprimidos, com infecções graves por VSR. A *ribavirina* também é eficaz contra a hepatite C crônica quando usada em combinação com α-*interferona*.

1. **Mecanismo de ação:** A *ribavirina* inibe a replicação dos vírus RNA e DNA. O fármaco é inicialmente fosforilado em derivados 5'-fosfato. Seu principal componente é o trifosfato de ribavirina, que exerce sua ação antivirótica e inibe a formação de trifosfato de guanosina (GTP), evitando a cobertura do RNA mensageiro (RNAm) viral e bloqueando a RNA-polimerase dependente de RNA.

2. **Farmacocinética:** A *ribavirina* é eficaz por vias oral e inalatória. Um aerossol é usado no tratamento da infecção por VSR. A absorção da *ribavirina* é aumentada se for ingerida com alimento gorduroso. O fármaco e seus metabólitos são eliminados na urina (Fig. 45.4).

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos da *ribavirina* incluem anemia temporária dose-dependente. Foi relatada elevação de bilirrubina. O aerossol pode ser mais seguro, embora a função respiratória da criança possa se deteriorar rapidamente após o início do tratamento. Dessa forma, a monitoração é essencial. A *ribavirina* é contraindicada durante a gestação (Fig. 45.5).

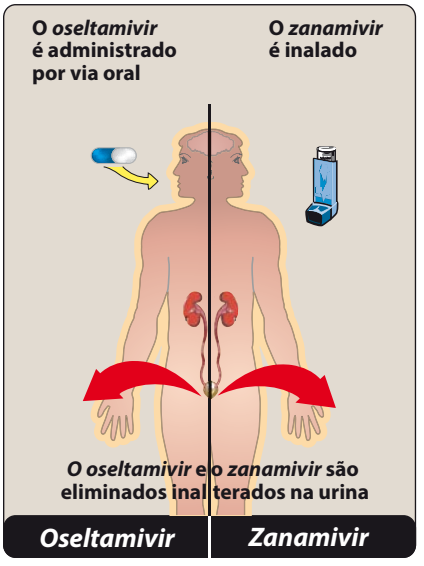



**Figura 45.2**
Administração e destino do *oseltamivir* e do *zanamivir*.

## III. TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS HEPÁTICAS

As viroses hepáticas já identificadas (A, B, C, D e E) apresentam patogenicidade envolvendo especificamente a multiplicação nos hepatócitos e sua destruição. Desse grupo, a hepatite B (um vírus DNA) e a hepatite C (um vírus RNA) são as causas mais comuns de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (Fig. 45.6) e as únicas infecções virais hepáticas para as quais há tratamento disponível atualmente (Nota: a hepatite A é uma infecção encontrada comumente, causada pela ingestão oral do vírus, mas não é uma doença crônica.) A hepatite B crônica pode ser tratada com α-*peginterferona 2a*, que é injetado por via subcutânea (SC) uma vez por semana (Nota: A α-*interferona 2b* injetada por via intramuscular [IM] ou SC três vezes por semana também é útil no tratamento da hepatite B, mas a α-*peginterferona 2a* tem eficácia similar ou ligeiramente maior, e tolerabilidade maior). O tratamento oral para a hepatite B crônica inclui *lamivudina*, *adefovir*, *entecavir*, *tenofovir* ou *telbivudina*. O tratamento preferido para a hepatite C crônica é a associação de α-*peginterferona 2a* ou α-*peginterferona 2b* mais *ribavirina*, que é mais eficaz do que a associação de interferonas padrão e *ribavirina.* Para o vírus da hepatite C (VHC) crônica, do genótipo 1, deve ser acrescentado um inibidor da protease NS3/4A (como *boceprevir* ou *telaprevir*) à interferona peguilada e à *ribavirina.*

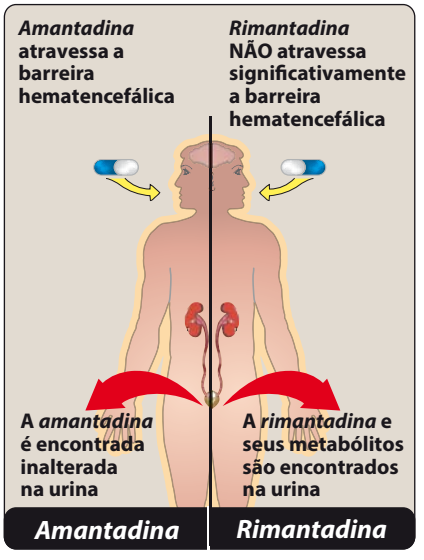



**Figura 45.3**
Administração e destino da *amantadina* e *rimantadina*.

### A. Interferonas

As interferonas são uma família de glicoproteínas induzíveis, de ocorrência natural, que interferem na capacidade dos vírus de infectarem as células. As interferonas são sintetizadas por tecnologia de

booksmedicos.org

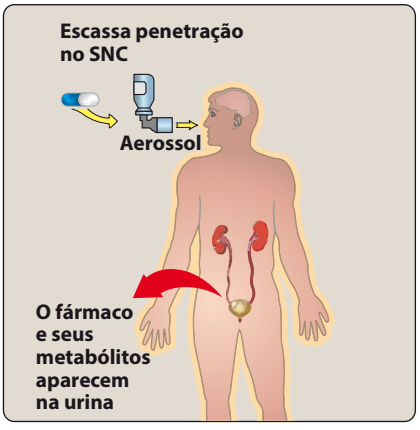



**Figura 45.4**

Administração e destino da *ribavirina*.




**Figura 45.5**

A *ribavirina* causa efeitos teratogênicos.

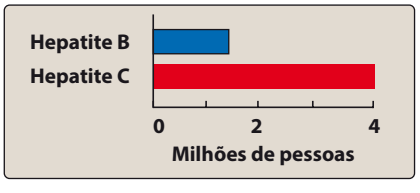



**Figura 45.6**

Prevalência da hepatite B e C crônica nos EUA.

DNA recombinante. Há pelo menos três tipos de interferonas: α, β e γ (Fig. 45.7). Uma das 15 glicoproteínas α-interferonas, a *α-interferona 2b*, foi aprovada para o tratamento de hepatites B e C, condiloma agudo e cânceres, como leucemia de células pilosas e sarcoma de Kaposi. Nas denominadas formulações peguiladas, o bismonometoxi polietilenoglicol é ligado covalentemente à molécula de *α-interferona 2a* ou *2b* para aumentar o tamanho da molécula. O aumento da massa molecular retarda a absorção do local de injeção, prolonga a duração do efeito e diminui a sua depuração.

1. **Mecanismo de ação:** O mecanismo de ação antivirótico das interferonas não é completamente entendido. Ele parece envolver a indução de enzimas nas células do hospedeiro que inibem a translação do RNA viral, o que acaba causando a degradação do RNAm e do RNA transportador (RNAt) do vírus.

2. **Farmacocinética:** As *interferonas* não são ativas por via oral, mas podem ser administradas por via intralesional, SC ou intravenosa (IV). Muito pouco do composto ativo é encontrado no plasma, e sua presença não se relaciona com as respostas clínicas. A captação celular e o metabolismo pelo fígado e pelos rins são responsáveis pelo desaparecimento das *interferonas* do plasma. Ocorre eliminação renal insignificante.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos das interferonas incluem sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios, mialgia, artralgia e distúrbios GI. Fadiga e depressão mental são comuns. Esses sintomas cedem com administrações continuadas. As principais toxicidades dose-limitantes são supressão da medula óssea, fadiga intensa, perda de massa corporal, neurotoxicidade caracterizada por sonolência e distúrbios comportamentais, distúrbios autoimunes, como tireoidite e, raramente, problemas cardiovasculares, como insuficiência cardíaca. A *interferona* pode também potencializar a mielossupressão causada por outros depressores da matriz óssea.

## B. Lamivudina

Esse análogo da citosina é um inibidor do vírus da hepatite B (VHB) e da transpeptidase reversa do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A *lamivudina* precisa ser fosforilada pelas enzimas celulares do hospedeiro para a forma de trifosfato (ativa). Esse composto inibe competitivamente a DNA-polimerase RNA-dependente do VHB. Como ocorre com muitos análogos nucleotídicos, a meia-vida intracelular do trifosfato é muitas horas maior do que a meia-vida plasmática. A taxa de resistência é elevada após tratamento de longa duração com *lamivudina*. Ela é bem absorvida por via oral e amplamente distribuída. Ela é excretada, principalmente inalterada, na urina. Reduções na dosagem são necessárias quando há insuficiência renal moderada. A *lamivudina* é bem tolerada, com raras ocorrências de cefaleia e tontura.

## C. Adefovir

O *adefovir dipivoxila* é um análogo nucleotídico fosforilado por cinases celulares a difosfato de adefovir, que, por sua vez, é incorporado ao DNA viral. Isso termina o alongamento da cadeia e evita a replicação do VHB. O *adefovir* é administrado uma vez ao dia e excretado por via renal por filtração glomerular e secreção tubular. Como acontece com outros fármacos, a interrupção do uso do *adefovir* pode resultar em exacerbação

booksmedicos.org

grave da hepatite. Pode ocorrer nefrotoxicidade se o uso for crônico; o uso deve ser cauteloso em pacientes com disfunção renal preexistente. O *adefovir* pode aumentar os níveis de *tenofovir* por meio de competição pela secreção tubular. O uso concomitante deve ser evitado.

### D. Entecavir

O *entecavir* é um análogo da guanosina, aprovado para o tratamento de infecções por VHB. Após fosforilação intracelular em trifosfato, ele compete com o substrato natural, o trifosfato de desoxiguanosina, pela transcriptase reversa viral. O *entecavir* é eficaz contra cepas de VHB resistentes à *lamivudina* e é administrado uma vez ao dia. É excretado, primariamente inalterado, na urina; é necessário ajustar a dosagem em caso de disfunção renal. O uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos deve ser evitado.

### E. Telbivudina

A *telbivudina* é um análogo da timidina e pode ser usado no tratamento da hepatite B. A *telbivudina* é fosforilada intracelularmente ao trifosfato, que pode competir com o trifosfato de timidina endógeno pela incorporação no DNA ou ser incorporada ao DNA viral, onde serve para interromper o alongamento da cadeia de DNA. Ela é administrada oralmente, uma vez ao dia. A *telbivudina* é eliminada por filtração glomerular, como molécula não carregada. A dosagem precisa ser ajustada em pacientes com insuficiência renal. As reações adversas incluem fadiga, cefaleia, diarreia e elevação das enzimas hepáticas e da creatinocinase.

### F. Tenofovir

(Ver Tenofovir na Seção VI sobre os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos, adiante)

### G. Boceprevir e telaprevir

O *boceprevir* e o *telaprevir* são os primeiros antiviróticos de ação direta e uso oral para o tratamento auxiliar para o combate do vírus da hepatite C, genótipo 1 crônico. Esses inibidores de serinoproteases VHC NS3/4A se ligam, de modo covalente e reversível, ao local ativo da protease NS3 e, assim, inibem a replicação viral nas células do hospedeiro. Os dois fármacos são inibidores potentes da replicação viral; contudo, eles têm limite escasso à resistência e, usados como monoterapia, desenvolvem resistência rapidamente. Por isso, o *boceprevir* e o *telaprevir* devem ser usados em associação à *α-pegintergerona* e à *ribavirina* para aumentar as taxas de resposta e diminuir a resistência viral. O *boceprevir* é administrado com alimento, para melhorar a absorção. A absorção do *telaprevir* aumenta quando é administrado com alimento rico em gordura. A biotransformação do *boceprevir* e do *telaprevir* ocorre via isoenzimas CYP450. Como os dois fármacos são fortes inibidores da CYP3A4/5 e são também parcialmente biotransformados pela CYP3A4/5, eles têm potencial para interações complexas. Os efeitos adversos comuns ao *boceprevir* incluem anemia e disgeusia. O *telaprevir* é associado a urticária, anemia e desconforto anorretal.

| *α-interferona* | *β-interferona* | *γ-interferona* |
|---|---|---|
| **Hepatite B e C crônicas** | **Esclerose múltipla recorrente-remitente** | **Doença granulomatosa crônica** |
| **Papiloma genital causado por papiloma vírus** | | |
| **Leucemia de células pilosas** | | |
| **Leucemia mielogênica crônica** | | |
| **Sarcoma de Kaposi** | | |

**Figura 45.7**

Algumas indicações aprovadas para a *interferona*.

## IV. TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HERPES-VÍRUS

Os herpes-vírus estão associados a um amplo espectro de doenças, como aftas bucais, encefalite viral e infecções genitais. Os fármacos eficazes contra esses vírus exercem suas ações durante a fase aguda da infecção viral e não têm efeito durante a fase latente.

booksmedicos.org

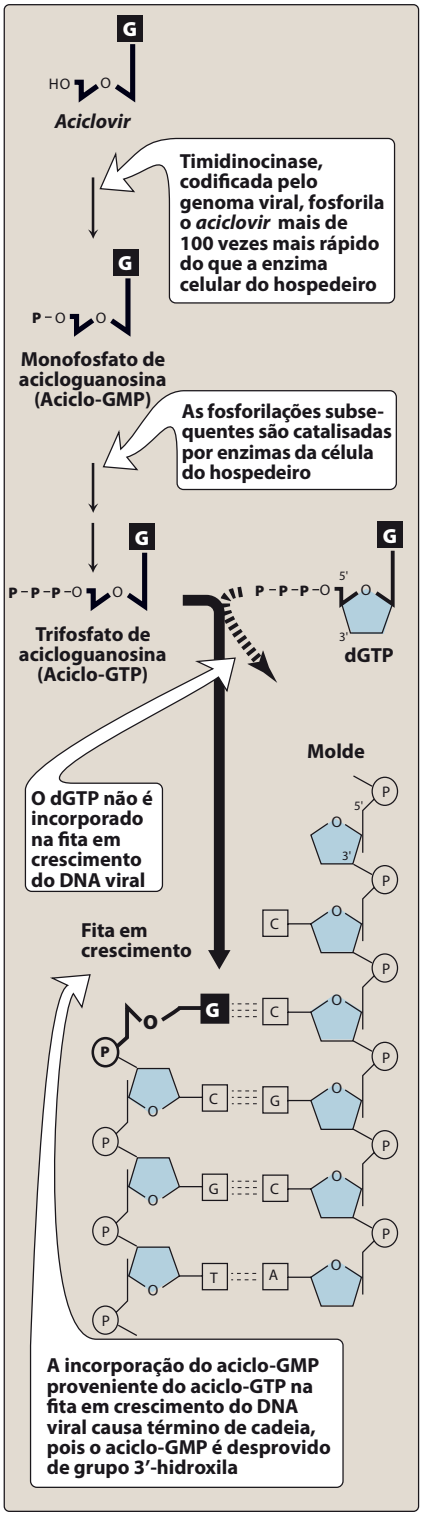



**Figura 45.8**

A incorporação do *aciclovir* ao DNA viral em multiplicação causa o término da cadeia.
dGTP, trifosfato de desoxiguanosina.

## A. Aciclovir

O *aciclovir* (*acicloguanosina*) é o protótipo dos anti-herpéticos. Os herpes-vírus simples (HVS) tipos 1 e 2 (HVS1 e HVS2), o vírus varicela-zóster (VVZ) e algumas infecções mediadas pelo vírus Epstein-Barr são sensíveis ao *aciclovir*. Ele é o tratamento de escolha para encefalite causada pelo HVS. O uso mais comum do *aciclovir* é no tratamento contra infecções por herpes genitais. O fármaco também é dado profilaticamente a pacientes soropositivos antes de transplantes de medula óssea e após transplante cardíaco, para protegê-los de infecções herpéticas.

1. **Mecanismo de ação:** O *aciclovir*, um análogo da guanosina, é monofosforilado na célula por uma enzima codificada pelo herpes-vírus, a timidinocinase (Fig. 45.8). Dessa forma, células infectadas pelo vírus são mais suscetíveis. O análogo monofosfatado é convertido às formas di e trifosfato pelas cinases das células do hospedeiro. O trifosfato de aciclovir compete com o trifosfato de desoxiguanosina como substrato da DNA-polimerase viral e é incorporado ao DNA viral, causando finalização prematura da cadeia de DNA.

2. **Farmacocinética:** A administração de *aciclovir* pode ocorrer pelas vias IV, oral ou tópica (Nota: a eficácia das aplicações tópicas é duvidosa). O fármaco distribui-se bem pelo organismo, incluindo o líquido cerebrospinal (LCS). O *aciclovir* é parcialmente biotransformado em um produto inativo. A excreção na urina ocorre por filtração glomerular e secreção tubular (Fig. 45.9). O *aciclovir* se acumula em pacientes com insuficiência renal. O éster valil, *valaciclovir*, tem maior biodisponibilidade oral do que o *aciclovir*. Esse éster é rapidamente hidrolisado a *aciclovir* e atinge os níveis comparáveis aos do *aciclovir* administrado por via IV.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos do *aciclovir* dependem da via de administração. Por exemplo, pode ocorrer irritação local na aplicação tópica, e cefaleia, diarreia, náuseas e êmese após administração oral. Pode ocorrer disfunção renal transitória em casos de doses altas ou em pacientes desidratados que recebem o fármaco por via IV.

4. **Resistência:** Alteração ou falta de timidinocinase e DNA-polimerase tem sido encontrada em algumas linhagens virais resistentes e são isoladas mais comumente em pacientes imunocomprometidos. Nesta família, ocorre resistência cruzada com outros fármacos.

## B. Cidofovir

O *cidofovir* está aprovado para o tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV), em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). (Nota: O CMV é membro da família herpes-vírus). O *cidofovir* é um análogo nucleotídico da citosina, cuja fosforilação não depende de enzimas virais ou celulares. Ele inibe a síntese de DNA viral. A eliminação lenta do metabólito intracelular ativo permite longos intervalos entre dosificações e elimina o acesso venoso permanente, necessário no tratamento com *ganciclovir*. O *cidofovir* é administrado por via IV. A injeção intravítrea (injeção no humor aquoso, entre o cristalino e a retina) do *cidofovir* está associada ao risco de hipotonia e uveíte, por isso

booksmedicos.org

é reservado para casos extraordinários. O *cidofovir* produz toxicidade renal significativa (Fig. 45.10) e é contraindicado para pacientes com insuficiência renal preexistente e/ou que estejam recebendo fármacos nefrotóxicos. Ocorrem também neutropenia e acidose metabólica. São coadministrados com o *cidofovir a probenecida*, por via oral, e a *salina normal*, por via IV, para diminuir o risco de nefrotoxicidade. Desde a introdução do tratamento antirretroviral altamente ativo (TARAA), diminuiu acentuadamente a prevalência de infecções por CMV em pacientes imunocomprometidos, como também a importância do *cidofovir* no tratamento desses pacientes.

## C. Foscarnete

Diferentemente da maioria dos antiviróticos, o *foscarnete* não é um análogo da purina ou da pirimidina. Ele é um fosfonoformato (um derivado do pirofosfato) e não requer a ativação por cinases virais (ou celulares). O *foscarnete* está aprovado para retinite por CMV, em hospedeiros imunocomprometidos, e para infecções por HVS resistentes ao *aciclovir*. O *foscarnete* inibe reversivelmente a DNA e a RNA-polimerase viral, interferindo, assim, na síntese de DNA e RNA viral. A mutação da estrutura da polimerase é responsável pela resistência viral. O *foscarnete* é pouco absorvido por via oral, por isso deve ser administrado por via IV. Ele também deve ser administrado com frequência para evitar recidiva quando os níveis plasmáticos caem. O fármaco se distribui pelo organismo, e cerca de 10% penetra na matriz óssea, de onde sai lentamente. Ele é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular (Fig. 45.11). Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, anemia, náusea e febre. Devido à quelação de cátions bivalentes, pode-se observar também hipocalcemia e hipomagnesemia. Além disso, foram relatadas hipopotassemia, hipo e hiperfosfatemia, convulsão e arritmia.

## D. Ganciclovir

*O ganciclovir* é um análogo do *aciclovir* com maior atividade contra o CMV. É usado no tratamento de retinite por CMV, em pacientes imunocomprometidos, e na profilaxia do CMV, em pacientes transplantados.

1. **Mecanismo de ação:** Como o *aciclovir*, o *ganciclovir* é ativado pela conversão em nucleotídeo trifosfato pelas enzimas virais e celulares. O nucleotídeo inibe a DNA-polimerase viral e pode ser incorporado ao DNA, resultando no término da cadeia.

2. **Farmacocinética:** O *ganciclovir* é administrado por via IV e se distribui pelo organismo, incluindo o LCS. A excreção na urina ocorre por filtração glomerular e secreção tubular (Fig. 45.12). Como o *aciclovir*, o *ganciclovir* se acumula em pacientes com insuficiência renal. O *valganciclovir* é um éster valílico do *ganciclovir* e tem uso oral. Como o *valaciclovir*, o *valganciclovir* tem elevada biodisponibilidade oral devido à rápida hidrólise no intestino e no fígado após a administração, determinando níveis elevados de *ganciclovir*.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos incluem grave neutropenia dose-dependente. O *ganciclovir* é carcinogênico, bem como embriotóxico e teratogênico em animais de laboratório.

4. **Resistência:** Têm sido detectadas linhagens de CMV resistentes que apresentam níveis mais baixos de trifosfato de ganciclovir.

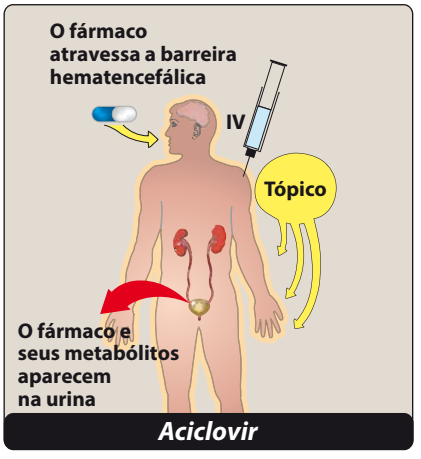



**Figura 45.9**

Administração e destino do *aciclovir*. IV, intravenosa.

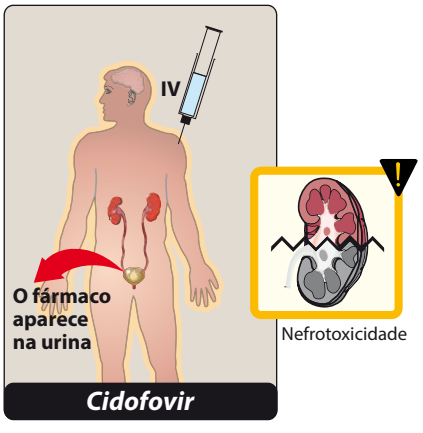



**Figura 45.10**

Administração, destino e toxicidade do *cidofovir*.

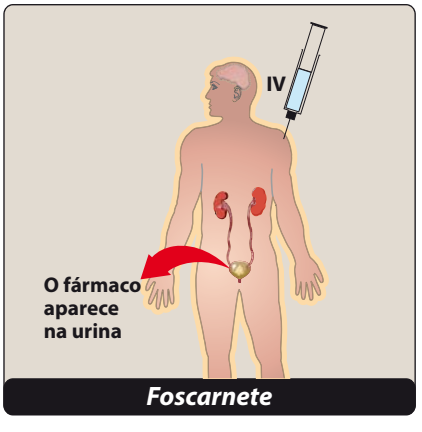



**Figura 45.11**

Administração e destino do *foscarnete*.

booksmedicos.org

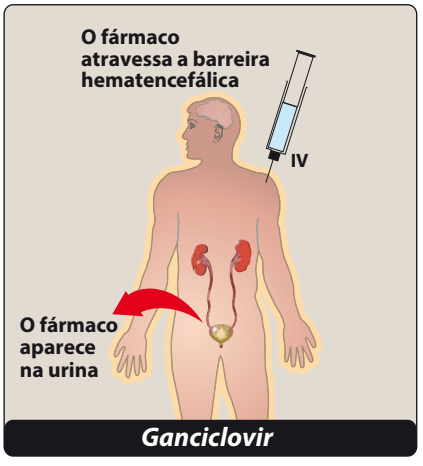



**Figura 45.12**
Administração e destino do *ganciclovir*.

## E. Penciclovir e fanciclovir

O *penciclovir* é um derivado nucleosídico da guanosina acíclica ativo contra HVS1, HVS2 e VVZ. O *penciclovir* é administrado apenas topicamente (Fig. 45.13). Ele é monofosforilado pela timidinocinase viral, e enzimas celulares formam o nucleosídeo trifosfato, que inibe a DNA-polimerase do HVS. O trifosfato de *penciclovir* apresenta meia-vida intracelular muito mais longa do que o trifosfato de *aciclovir*. O *penciclovir* é escassamente absorvido por aplicação tópica e é bem tolerado. O *fanciclovir*, outro análogo acíclico da 2′-desoxiguanosina, é um pró-fármaco biotransformado em *penciclovir* ativo. O espectro antiviral é similar ao do *ganciclovir* e está aprovado para o tratamento de herpes-zóster agudo, infecção genital por HVS e herpes labial recorrente. O fármaco é eficaz por via oral (Fig. 45.13). Os efeitos adversos incluem cefaleia e náusea.

## F. Trifluridina

*A trifluridina* é um análogo do nucleosídeo pirimidina fluorado, estruturalmente similar à timidina. Uma vez convertido em trifosfato, o fármaco parece inibir a incorporação de trifosfato de timidina no DNA viral e, em menor extensão, leva à síntese de DNA defeituoso, que torna o vírus incapaz de se multiplicar. A *trifluridina* é eficaz contra HVS1, HVS2 e vírus vaccínia. Ela é indicada para o tratamento da ceratoconjuntivite HVS e da ceratite epitelial recorrente. Como a forma trifosfato da *trifluridina* também pode se incorporar em alguma extensão no DNA celular, o fármaco é considerado muito tóxico para uso sistêmico. Por isso, o uso da *trifluridina* é restrito à preparação oftálmica tópica. A meia-vida muito curta requer aplicação frequente. Os efeitos adversos incluem irritação transitória nos olhos e edema palpebral.

A Figura 45.14 resume alguns antiviróticos.

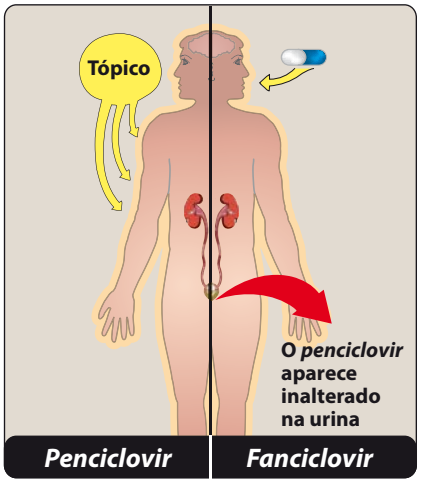



**Figura 45.13**
Administração e destino do *penciclovir* e do *fanciclovir*.

# V. RESUMO DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV

Antes da aprovação da *zidovudina*, em 1987, o tratamento de infecção por HIV estava focado em diminuir a incidência das infecções oportunistas, que causam elevado grau de morbidade e mortalidade em pacientes com Aids. Hoje, o ciclo de vida do vírus está entendido (Fig. 45.15), e uma associação de fármacos é usada para sustar a replicação do HIV e restabelecer o número de células CD4+ e a imunocompetência do hospedeiro. Esse regime múltiplo é comumente denominado tratamento antirretroviral altamente ativo, ou TARAA (ou HAART, do inglês para *highly active antiretroviral therapy*) (Fig. 45.16). Há cinco classes de fármacos antirretrovirais; cada um atinge um dos quatro processos virais. Essas classes de fármacos são inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRNs), inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNNs), inibidores da protease (IP), inibidores de entrada e inibidores da integrase. O tratamento inicial preferido é uma associação de dois ITRNs com um IPs, um ITRNNs ou um inibidor da integrase. A escolha da associação adequada se baseia em 1) evitar o uso de dois fármacos do mesmo análogo nucleosídico; 2) evitar a sobreposição de toxicidades e características genotípicas e fenotípicas do vírus; 3) considerar os fatores do paciente, como sintomas da doença e doenças concomitantes; 4) considerar o impacto da interação entre fármacos; e 5) facilitar a adesão ao regime. Os objetivos do tratamento são suprimir de forma máxima e durável a replicação do RNA HIV, restabelecer e preservar a função imunológica, reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas ao HIV e melhorar a qualidade de vida.

booksmedicos.org

| FÁRMACO ANTIVIRÓTICO | MECANISMO DE AÇÃO | VÍRUS OU DOENÇAS ATINGIDOS |
|---|---|---|
| *Aciclovir* | Biotransformado em trifosfato de aciclovir, que inibe a DNA-polimerase viral | Herpes-simples, varicela-zóster, citomegalovírus |
| *Amantadina* | Bloqueia a proteína M2 do canal iônico e sua habilidade de regular o pH intracelular | Gripe A. |
| *Cidofovir* | Inibição da DNA-polimerase viral | Citomegalovírus; indicado somente para retinite causada por vírus |
| *Fanciclovir* | O mesmo do *penciclovir* | Herpes-simples, varicela-zóster |
| *Foscarnete* | Inibição da DNA-polimerase viral e da transcriptase reversa junto ao local de ligação do fosfato | Citomegalovírus, herpes-simples resistente ao *aciclovir*, varicela-zóster resistente ao *aciclovir* |
| *Ganciclovir* | Inibe a DNA-polimerase viral | Citomegalovírus |
| *α-interferona* | Indução de enzimas celulares que interferem com a síntese de proteína viral | Hepatites B e C, herpes-vírus 8 humano, papilomavírus, sarcoma de Kaposi, leucemia de células pilosas, leucemia mielogênica crônica |
| *Lamivudina* | Inibição da DNA-polimerase viral e da transcriptase reversa | Hepatite B (casos crônicos), HIV tipo 1 |
| *Oseltamivir* | Inibição de neuramidase viral | Gripe A |
| *Penciclovir* | Biotransformado em trifosfato de penciclovir que inibe a DNA-polimerase viral | Herpes-simples |
| *Ribavirina* | Interferência com o RNA mensageiro viral | Febre lassa, hantavírus (síndrome hemorrágica renal febril), hepatite C (em casos crônicos em associação com *α-interferona* e associação com *α-interferona* e inibidor da protease VHC para VHC genótipo I), VSR em crianças e adolescentes |
| *Rimantadina* | Bloqueia o canal iônico proteína M2 e sua habilidade de regular o pH intracelular | Gripe A |
| *Valaciclovir* | O mesmo do *aciclovir* | Herpes-simples, varicela-zóster, citomegalovírus |
| *Zanamivir* | Inibição da neuramidase viral | Influenza A |

**Figura 45.14**

Resumo de antiviróticos selecionados.
VSR, vírus sincicial respiratório; VHC, vírus da hepatite C.

## VI. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS OU NUCLEOTÍDEOS USADOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV

### A. Resumo dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNs)

1. **Mecanismo de ação:** Os ITRNs são análogos dos ribosídeos nativos (nucleosídeos ou nucleotídeos contendo ribose) desprovidos do grupo 3′-hidroxila. Uma vez dentro das células, eles são fosforilados por enzimas celulares ao análogo trifosfato correspondente,

booksmedicos.org

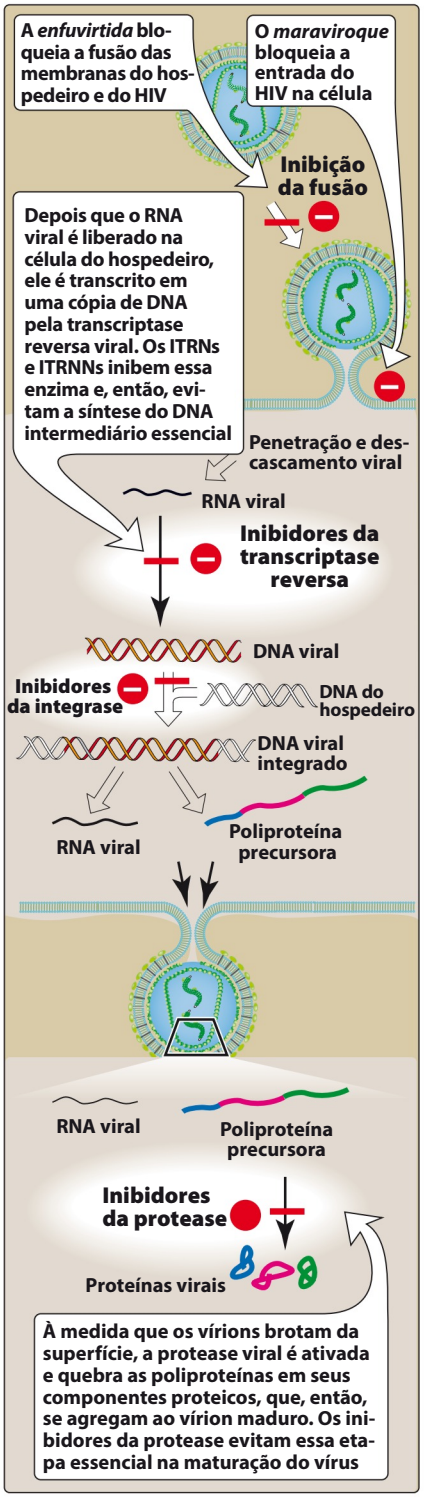



**Figura 45.15**

Fármacos usados para impedir a replicação do HIV.
ITRNs, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos; ITRNNs, inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo.

que é preferencialmente incorporado ao DNA viral pela transcriptase reversa (TR). Como o grupo 3′-hidroxila não está presente, não se forma a ligação 3′5′-fosfodiéster entre o trifosfato nucleosídeo e a cadeia de DNA em formação, interrompendo o alongamento do DNA. A afinidade dos fármacos por várias das células DNA-polimerases do hospedeiro é menor do que pela TR do HIV, embora a DNA-polimerase mitocondrial pareça suscetível em concentrações terapêuticas.

2. **Farmacocinética:** Os ITRNs são excretados principalmente por via renal, e todos exigem ajuste da dosagem em caso de insuficiência renal, exceto o *abacavir*, que é biotransformado pela álcool desidrogenase e pela glicuroniltransferase.

3. **Efeitos adversos:** Várias das toxicidades do ITRNs são creditadas à inibição da DNA-polimerase mitocondrial em certos tecidos. Como regra, os didesoxinucleotídeos, como a *didanosina* e a *estavudina*, têm maior afinidade pela DNA-polimerase mitocondrial, causando toxicidades como neuropatia periférica, pancreatite e lipoatrofia. Quando se administra mais de um ITRN, deve-se ter o cuidado de evitar sobreposição de toxicidades. Todos os ITRNs têm sido associados à toxicidade hepática potencialmente fatal, caracterizada por acidose lática e hepatomegalia com esteatose.

4. **Interações farmacológicas:** Devido à excreção renal dos ITRNs, não há muitas interações com fármacos, excetuando a *zidovudina* e o *tenofovir*.

5. **Resistência:** A resistência aos ITRNs está bem caracterizada, e o padrão mais comum de resistência é a mutação no códon TR viral 184, que confere alto grau de resistência à *lamivudina* e à *entricitabina*, mas, de forma mais importante, restabelece a sensibilidade à *zidovudina* e ao *tenofovir*. Devido à resistência cruzada e ao antagonismo que acontece entre fármacos de classe análoga (timidina, citosina, guanosina e adenosina), o seu uso simultâneo com o mesmo alvo é contraindicado (p. ex., *zidovudina* e *estavudina* são análogas da timidina, por isso não devem ser usadas juntas).

## B. Zidovudina

A *zidovudina (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, AZT)*, o análogo pirimidina *3′-azido 3′-desoxitimidina* (*AZT*), foi o primeiro fármaco disponível para o tratamento da infecção por HIV. A *AZT* é aprovada para o tratamento da infecção por HIV em crianças e adultos e para prevenir a transmissão perinatal do HIV. Ela também é usada para a profilaxia em indivíduos expostos à infecção por HIV. A *AZT* é bem absorvida após administração oral. A penetração na barreira hematencefálica é excelente, e o fármaco tem meia-vida de 1 hora e meia-vida intracelular de cerca de 3 horas. A maior parte da *AZT* é glicuronizada pelo fígado e, então, excretada na urina (Fig. 45.17). A *AZT* é tóxica para a medula óssea e pode causar anemia e neutropenia. Cefaleia também é comum. A *estavudina* e a *ribavirina* são ativadas pela mesma via intracelular e não devem ser administradas junto com a AZT.

## C. Estavudina

A *estavudina* (*2',3'-didehidro-3'-deoxitimidina, d4T*) é um análogo da timidina aprovado para o tratamento da infecção por HIV. O fármaco é bem absorvido após administração oral e penetra a barreira hematencefálica.

booksmedicos.org

A maior parte da *d4T* é excretada, inalterada, na urina; insuficiência renal interfere na depuração. A *d4T* é uma forte inibidora de enzimas celulares, como as DNA-polimerases, reduzindo, assim, a síntese de DNA mitocondrial e causando toxicidade. A principal e mais comum toxicidade clínica é a neuropatia periférica junto com cefaleia, urticária, diarreia e lipoatrofia.

## D. Didanosina

Após a entrada da *didanosina* (*2',3'-didesoxiinosina, ddI*) na célula hospedeira, ela é biotransformada em didesoxiadenosina trifosfato (ddATP), por meio de uma série de reações que envolvem fosforilações e aminações. Como a *AZT*, o ddATP resultante é incorporado na cadeia de DNA, interrompendo o alongamento da cadeia. Devido à sua labilidade ácida, a absorção é melhor se a *ddI* for ingerida em jejum. Ela penetra no LCS, mas em menor extensão do que a *AZT*. A maior parte do fármaco original aparece na urina (Fig. 45.18). Pancreatite, que pode ser fatal, é a principal reação tóxica à *ddI* e requer monitoração da amilase sérica. A toxicidade dose-limitante da *ddI* é a neuropatia periférica. Devido à semelhança do perfil de efeitos adversos, o uso simultâneo com a *d4t* não é recomendado.

## E. Tenofovir

O *tenofovir* (tenofovir disoproxil fumarato, TDF) é um análogo nucleotídico, isto é, um análogo nucleosídico acíclico fosfonato de 5′-monofosfato de adenosina. Ele é convertido por enzimas celulares em difosfato, um inibidor da TR do HIV. Pode ocorrer resistência cruzada com outros ITRNs. O *tenofovir* tem longa meia-vida, permitindo dosificação única por dia. A maior parte do fármaco é recuperada, inalterada, na urina. Deve-se monitorar a creatinina sérica e ajustar a dosagem em casos de insuficiência renal. Transtornos GI são frequentes e incluem náusea e timpanismo (Fig. 45.19). O fármaco não deve ser usado com *ddI*, devido às interações. O *tenofovir* diminui as concentrações de PI *atazanavir*, de modo que o *atazanavir* precisa ser reforçado com o *ritonavir*, se estes fármacos forem administrados de modo concomitante.

## F. Lamivudina

A *lamivudina* (*2′-desoxi-3′-tiacitidina*, *3TC*) inibe a TR do HIV e do VHB. Todavia, ela não afeta a síntese de DNA mitocondrial ou das células precursoras da medula óssea, resultando em menos toxicidade. A *lamivudina* tem boa biodisponibilidade oral, depende do rim para excreção e é bem tolerada.

## G. Entricitabina

A *entricitabina* (fluortiacidina, FTC), um derivado fluorado da *lamivudina*, inibe a TR do HIV e do VHB. A *entricitabina* é bem absorvida após administração oral. A meia-vida plasmática é de cerca de 10 horas, e a meia-vida intracelular é de 39 horas. É essencialmente eliminada, inalterada, na urina. Não tem interações significativas com outros fármacos. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, diarreia, náusea e urticária. A *entricitabina* também pode causar hiperpigmentação das solas dos pés e palmas das mãos. A retirada da *entricitabina* em pacientes infectados com VHB pode resultar em agravamento da hepatite.

## H. Abacavir

O *abacavir* (*ABC*) é um análogo da guanosina bem absorvido por via oral. Ele é biotransformado a metabólitos inativos pelo álcool desidrogenase

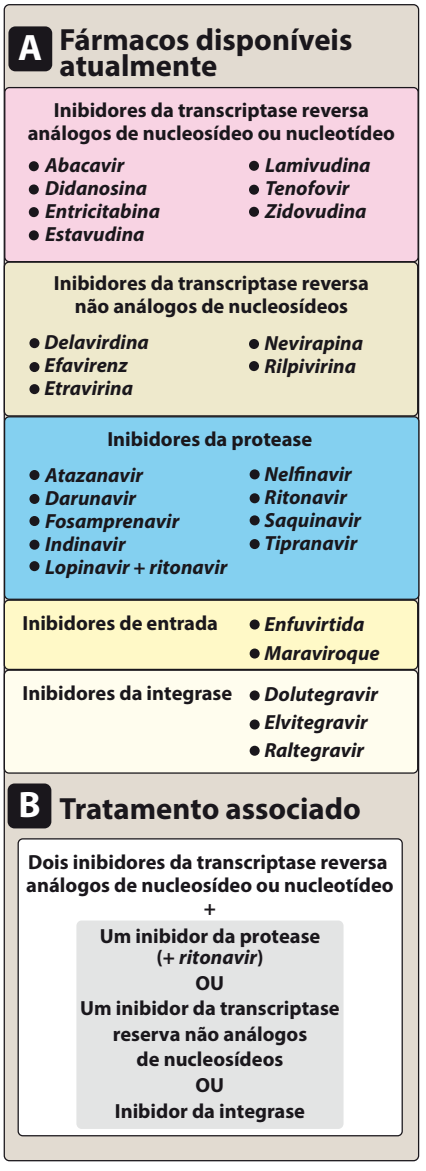



**Figura 45.16**
Tratamento antirretroviral altamente ativo (TARAA).

booksmedicos.org

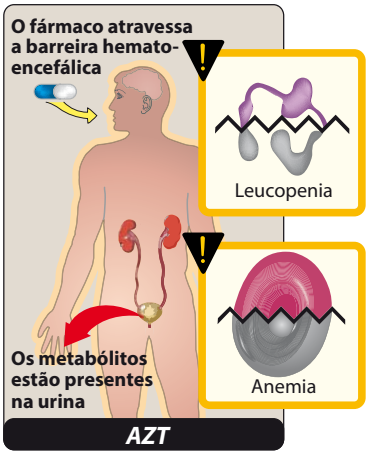



**Figura 45.17**
Administração, destino e toxicidade da *zidovudina*.

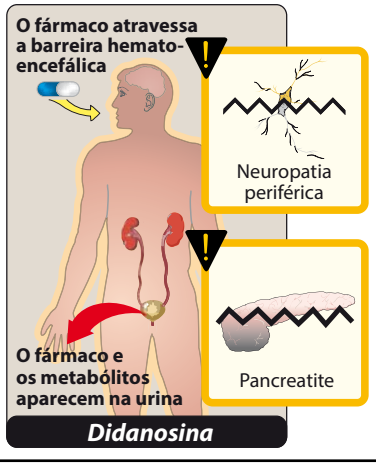



**Figura 45.18**
Administração, destino e toxicidade da *didanosina*.

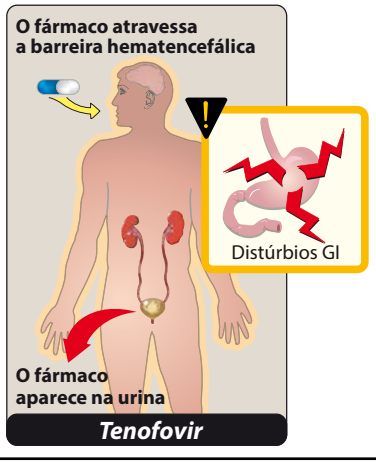



**Figura 45.19**
Administração, destino e toxicidade do *tenofovir*.

e pela glicuroniltransferase. Os metabólitos aparecem na urina (Fig. 45.20). Os efeitos adversos mais comuns incluem distúrbios GI, cefaleia e vertigem. Cerca de 5% dos pacientes apresentam reação de hipersensibilidade, caracterizada normalmente por febre, urticária, sintomas GI, mal-estar e angústia respiratória (Fig. 45.21). Indivíduos sensibilizados *nunca* devem sofrer nova exposição, em decorrência do rápido aparecimento da reação grave, que pode levar à morte. Um teste genético (HLA-B*5701) permite identificar pacientes com potencial para essa reação. A Figura 45.22 mostra algumas das reações adversas aos análogos nucleosídicos comumente observadas.

## VII. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS USADOS CONTRA A INFECÇÃO POR HIV

Os ITRNNs são inibidores não competitivos de TR-HIV1, altamente seletivos. Ligam-se à TR de HIV1, em um local alostérico hidrofóbico adjacente ao local ativo, induzindo uma modificação de conformação que resulta na inibição da enzima. Eles não necessitam de ativação por enzimas celulares. Esses fármacos têm características comuns que incluem resistência cruzada com outros ITRNNs, interações farmacológicas e elevada incidência de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária.

### A. Nevirapina

A *nevirapina* (*NVP*) é usada em associação a outros antirretrovirais para o tratamento de infecções por HIV, em adultos e crianças. Devido ao potencial para hepatotoxicidade grave, a *nevirapina* não deve ser iniciada em mulheres com contagem de células CD4 acima de 250/mm$^3$ ou em homens com contagem de células CD4 acima de 400/mm$^3$. A *nevirapina* é bem absorvida por via oral. A natureza lipídica da *nevirapina* explica sua ampla distribuição tissular, incluindo SNC, placenta (transferência ao feto) e leite materno. A *nevirapina* é biotransformada por hidroxilação e subsequente conjugação com glicuronídeos. Os metabólitos são excretados na urina (Fig. 45.23). *A nevirapina* é indutora da isoenzima CYP3A4 e aumenta a biotransformação de inúmeros fármacos, como contraceptivos orais, *cetoconazol*, *metadona*, *quinidina* e *varfarina.* Os efeitos adversos mais frequentemente observados são urticária, febre, cefaleia, elevação das transaminases séricas e hepatotoxicidade fatal. Foram observados efeitos dermatológicos graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Um período de adaptação de 14 dias, usando a metade da dosagem, é indispensável para reduzir o risco de reações epidérmicas graves e hepatotoxicidade.

### B. Delavirdina

A *delavirdina* (*DLV*) não é recomendada como NNITR preferencial ou como alternativa nas normas atuais para HIV, devido a sua eficácia antiviral inferior e à dosagem inconveniente (três vezes ao dia).

### C. Efavirenz

O *efavirenz* (*EFV*) é o NNITR preferido. Após a administração oral, ele é bem distribuído, inclusive ao SNC (Fig. 45.24). Deve ser administrado em jejum (estômago vazio) para diminuir os efeitos adversos no SNC.

booksmedicos.org

Em doses terapêuticas, a maior parte do fármaco se liga à albumina plasmática. A meia-vida de mais de 40 horas é responsável pela recomendação da administração uma vez por dia. O *efavirenz* é amplamente biotransformado em produtos inativos. Ele é potente indutor das enzimas CYP450 e, portanto, pode diminuir a concentração de fármacos que são substratos da CYP450. A maioria dos efeitos adversos é tolerável e se relaciona com o SNC, incluindo tontura, cefaleia, sonhos vívidos e perda de concentração (Fig. 45.25). Cerca da metade dos pacientes apresenta esses efeitos, que normalmente desaparecem em poucas semanas. Outro efeito adverso comum é urticária. O *efavirenz* deve ser evitado em gestantes.

### D. Etravirina

A *etravirina* (*ETR*) é um NNITR de segunda geração, ativo contra várias cepas de HIV resistentes às ITRNNs de primeira geração. Cepas de HIV com a mutação K103N comum, que são resistentes à primeira geração de ITRNNs, são totalmente suscetíveis à *etravirina*. A *etravirina* é indicada para o tratamento da infecção por HIV em pacientes resistentes a vários fármacos, tratamento-experientes, que têm evidências de replicação viral em andamento. A biodisponibilidade da *etravirina* aumenta quando é ingerida com alimentos ricos em gordura. Embora ela tenha meia-vida aproximada de 40 horas, são indicadas duas dosificações por dia. A *etravirina* é extensamente biotransformada a produtos inativos e excretada, principalmente, nas fezes. Por ser potente indutor do sistema CYP450, as dosagens dos substratos do CYP450 devem ser aumentadas quando administrados com a *etravirina*. Urticária é o efeito adverso mais comum.

### E. Rilpivirina

A *rilpivirina* (*RPV*) está aprovada para o tratamento da infecção por HIV em pacientes virgens, em combinação com outros antirretrovirais. Ela é administrada por via oral, uma vez ao dia, junto com alimentos, e tem absorção dependente do pH. Por isso, ela não deve ser administrada junto a inibidores da bomba de prótons e requer separação também dos antagonistas de receptor $H_2$ e de antiácidos. A *rilpivirina* é altamente ligada às proteínas plasmáticas, primariamente à albumina. A *rilpivirina* é substrato da CYP3A4, e a coadministração com outros fármacos indutores ou inibidores dessa isoenzima podem afetar a sua concentração. A *rilpivirina* é excretada principalmente nas fezes. Resistência cruzada com outros ITRNNs é provável após falhas virológicas e desenvolvimento de resistência à *rilpivirina*. Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios depressivos, cefaleia, insônia e urticária.

## VIII. INIBIDORES DA PROTEASE USADOS PARA TRATAR INFECÇÃO POR HIV

Os IPs HIV têm alterado significativamente o curso dessa doença viral devastadora. No ano de sua introdução, em 1995, o número de mortes nos EUA em decorrência da Aids diminuiu, embora pareça que a tendência esteja sofrendo nivelamento (Fig. 45.26).

### A. Resumo

Esses fármacos potentes apresentam várias características comuns que caracterizam sua farmacologia.

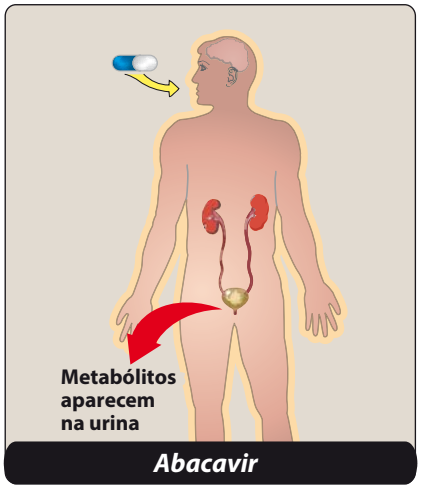



**Figura 45.20**
Administração e destino do *abacavir*.

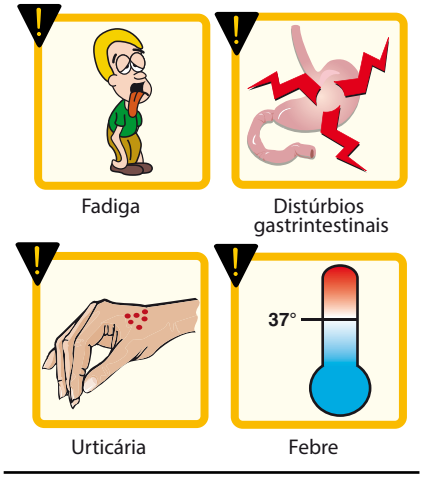



**Figura 45.21**
Reações de hipersensibilidade ao *abacavir*.

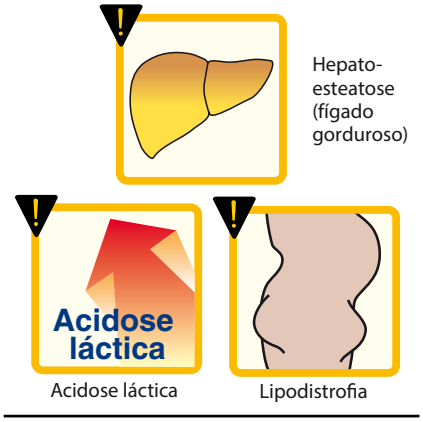



**Figura 45.22**
Algumas reações adversas aos análogos de nucleosídeos.

booksmedicos.org

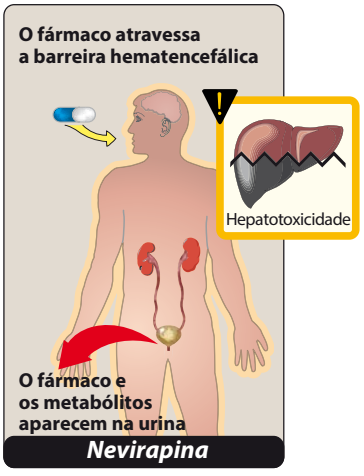



**Figura 45.23**
Administração, destino e toxicidade da *nevirapina*.

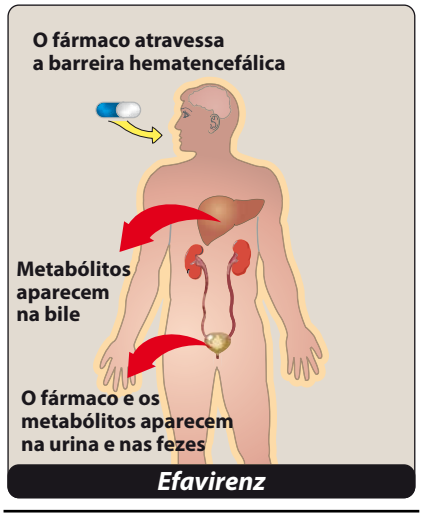



**Figura 45.24**
Administração e destino do *efavirenz*.




**Figura 45.25**
Reações adversas ao *efavirenz*.

1. **Mecanismo de ação:** Todos os fármacos desse grupo são inibidores reversíveis da aspartil protease (retropepsina) HIV, que é a enzima viral responsável pela clivagem da poliproteína viral em inúmeras enzimas essenciais (transcriptase reversa, protease e integrase) e várias proteínas estruturais. A inibição evita a maturação de partículas virais e resulta na produção de vírions não infecciosos.

2. **Farmacocinética:** Dietas ricas em gordura aumentam substancialmente a biodisponibilidade de alguns fármacos, como *nelfinavir* e *saquinavir*, ao passo que a biodisponibilidade do *indinavir* diminui, e a de outros praticamente não é afetada. Os IPs HIV são todos substancialmente ligados às proteínas plasmáticas. Todos são substratos para a isoenzima CYP3A4, e os IPs individuais também são biotransformados por outras isoenzimas CYP450. A biotransformação é extensa, e pouco dos IPs são excretados, inalterados, na urina. Não são necessários ajustes de dosagens em casos de deficiência renal.

3. **Efeitos adversos:** Os IPs comumente causam parestesia, náusea, êmese e diarreia (Fig. 45.27). Também ocorrem distúrbios no metabolismo de glicose e lipídeos, incluindo diabetes, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. A administração crônica resulta em redistribuição de gordura, incluindo perda de gordura nas extremidades, acúmulo no abdome e na base do pescoço ("corcunda de búfalo") (Fig. 45.28), e aumento do tórax. Essas mudanças físicas podem indicar para outras pessoas que um determinado indivíduo é infectado por HIV.

4. **Interações farmacológicas:** Interações farmacológicas são problemas comuns para todos os IPs, pois eles não são somente substratos, mas também potentes inibidores das isoenzimas CYP450. As interações entre fármacos são, portanto, bastante comuns. Fármacos que dependem de biotransformação para o fim do efeito podem acumular-se e alcançar níveis tóxicos. Exemplos de interações potencialmente perigosas de fármacos que são contraindicados junto a IPs incluem rabdomiólise (*sinvastatina* e *lovastatina*), sedação excessiva (*midazolam* e *triazolam*) e depressão respiratória (*fentanila*) (Fig. 45.29). Outras interações que exigem modificação de dosagem e uso cauteloso incluem *varfarina*, *sildenafila* e *fenitoína* (Fig. 45.30). Além disso, os indutores das isoenzimas CYP450 podem diminuir a concentração plasmática de IP a níveis subótimos, contribuindo para o fracasso do tratamento. Dessa forma, fármacos como *rifampicina* e *erva-de-são-joão* também são contraindicados com IPs.

5. **Resistência:** A resistência ocorre como acúmulo de mutações graduais do gene da protease. As mutações iniciais resultam em diminuição na habilidade do vírus em replicar, mas, à medida que as mutações se acumulam, emergem vírions com elevados níveis de resistência aos IPs. Concentrações subótimas de IPs resultam no aparecimento mais rápido de linhagens resistentes.

## B. Ritonavir

O *ritonavir* (*RTV*) não é mais empregado como IP isoladamente, mas é usado como "reforçador farmacocinético" ou "reforçador *booster*" de

booksmedicos.org

outros IPs. O *ritonavir* é um potente inibidor da CYP3A e, simultâneo à sua administração (em dosagens baixas), aumenta a biodisponibilidade de um segundo IP. Isso aumenta, com frequência, o intervalo entre as dosificações. As $C_{min}$ mais altas do "IP reforçado" ajudam a evitar o desenvolvimento de resistência. Por isso, os "IPs reforçados" são os fármacos preferidos nas normas de tratamento da infecção por HIV. A biotransformação e a excreção biliar são os métodos primários de eliminação. O *ritonavir* tem meia-vida de 3 a 5 horas. Como ele é primariamente um inibidor de isoenzimas CYP450, foram identificadas numerosas interações farmacológicas. Náusea, êmese, diarreia, cefaleia e parestesia circumoral estão entre os efeitos adversos mais comuns.

## C. Saquinavir

Para maximizar a biodisponibilidade, o *saquinavir* (*SQV*) é administrado sempre junto a uma dose baixa de *ritonavir*. Dietas ricas em gordura também aumentam a absorção. A eliminação do *saquinavir* é primariamente por biotransformação hepática, seguida por excreção biliar. Sua meia-vida é de 7 a 12 horas, requerendo duas dosificações diárias. Os efeitos adversos mais comuns do tratamento com *saquinavir* incluem cefaleia, fadiga, diarreia, náusea e outros distúrbios GI. É observada elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas, particularmente em pacientes com hepatite viral B ou C concomitante.

## D. Indinavir

O *indinavir* (*IDV*) é bem absorvido por via oral e, de todos os IPs, é o que menos se liga às proteínas plasmáticas. Condições gástricas ácidas são necessárias para sua absorção, que diminui quando o *indinavir* é administrado com alimento, embora um lanche leve e pobre em gordura seja permitido. O *indinavir* apresenta a menor meia-vida entre os IPs, de 1,8 hora. O reforço com *ritonavir* supera esse problema e também permite dosificação duas vezes ao dia. O indinavir é extensamente biotransformado, e os metabólitos são excretados nas fezes e na urina. A dosagem deve, portanto, ser reduzida na presença de insuficiência hepática. Sintomas GI e cefaleia estão entre os efeitos adversos predominantes. O *indinavir* causa nefrolitíase e hiperbilirrubinemia. A hidratação adequada é importante para reduzir a formação de cálculos renais; os pacientes devem beber pelo menos 1,5 litro de água por dia. A redistribuição de gordura é particularmente problemática com esse fármaco.

## E. Nelfinavir

O *nelfinavir* (*NFV*) é bem absorvido e não requer condições especiais quanto à alimentação ou aos líquidos, embora normalmente seja administrado com alimentos. O *nelfinavir* é biotransformado por várias isoenzimas CYP450. Ele é o único IP que não é "reforçado" pelo *ritonavir*, pois não é biotransformado extensamente pela CYP3A. A sua meia-vida é de 5 horas. Diarreia é o efeito adverso mais comum e pode ser controlada com *loperamida*.

## F. Fosamprenavir

O *fosamprenavir* (*FPV*) é um pró-fármaco biotransformado em *amprenavir* após absorção oral. Sua meia-vida plasmática prolongada

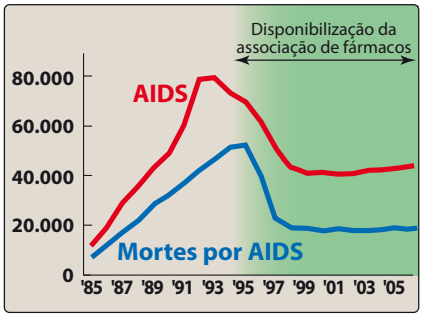



**Figura 45.26**

Número estimado de casos de Aids e de mortes decorrentes da doença nos EUA. O fundo verde indica desde quando o tratamento antirretroviral combinado se tornou comum.




**Figura 45.27**

Alguns efeitos adversos aos IPs HIV.

booksmedicos.org

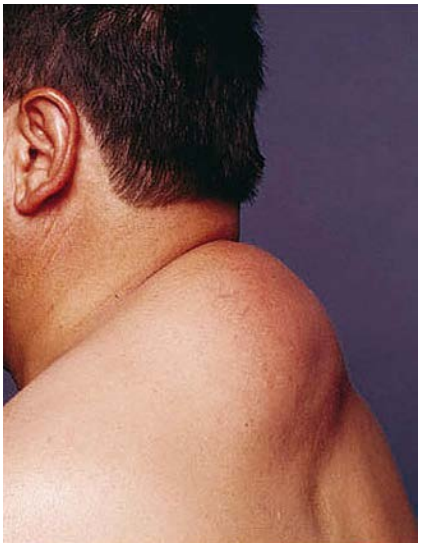


**Figura 45.28**

Acúmulo de gordura na base do pescoço de um paciente em tratamento com um inibidor da protease.

| CLASSE DO FÁRMACO | EXEMPLO |
|---|---|
| ANTIARRÍTMICOS | *Amiodarona* |
| DERIVADOS DO ERGOT | *Ergotamina* |
| ANTIMICOBACTERIANOS | *Rifampicina* |
| BENZODIAZEPÍNICOS | *Triazolam* |
| ESTEROIDES INALATÓRIOS | *Fluticasona* |
| FITOTERÁPICOS | *Erva-de-São-João* |
| INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE | *Lovastatina* *Sinvastatina* |
| NARCÓTICOS | *Fentanila* |
| $\beta_2$-AGONISTAS | *Salmeterol* |




INIBIDORES DA PROTEASE

**Figura 45.29**

Fármacos que não devem ser administrados concomitantemente com qualquer inibidor da protease.

permite dosificar duas vezes por dia. A coadministração de *ritonavir* aumenta a concentração plasmática de *amprenavir* e diminui a dosagem diária total. O *fosamprenavir* reforçado com *ritonavir* é um dos IPs alternativos, de acordo com as normas correntes de tratamento da infecção por HIV. Náusea, êmese, diarreia, fadiga, parestesias e cefaleia são efeitos adversos comuns.

## G. Lopinavir

O *lopinavir* (*LPV/r*) é um IP alternativo, de acordo com as normas de tratamento da infecção por HIV. Ele apresenta biodisponibilidade muito baixa, que aumenta substancialmente se uma dosagem baixa de *ritonavir* for incluída na formulação. Efeitos adversos GI e hipertriglicer-idemia são os efeitos adversos mais comuns do *lopinavir*. Indutores enzimáticos, bem como a *erva-de-são-joão*, devem ser evitados, pois reduzem a concentração plasmática de *lopinavir*. Como a solução oral contém álcool, a administração de *dissulfiram* ou de *metronidazol* pode causar reações desagradáveis.

## H. Atazanavir

O *atazanavir* (*ATV*), bem absorvido por via oral, é o IP preferido. Deve ser administrado com comida, porque o alimento aumenta sua absorção e biodisponibilidade. O fármaco é altamente ligado às proteínas e sofre extensa biotransformação pelas isoenzimas CYP3A4. É excretado, primariamente, na bile. Sua meia-vida é de cerca de 7 horas, mas pode ser administrado uma vez ao dia. O *atazanavir* é um inibidor competitivo da glicuroniltransferase, e os efeitos adversos conhecidos são hiperbilirrubinemia benigna e icterícia. No coração, o *atazanavir* prolonga o intervalo PR. Comparado a outros IPs, o *atazanavir* oferece menor risco de hiperlipidemia. O *atazanavir* sem reforço é contraindicado para uso simultâneo com inibidores da bomba de prótons, e sua administração deve ser afastada de bloqueadores $H_2$ e feita 1 hora antes ou depois de antiácidos.

## I. Tipranavir

O *tipranavir* (*TPV*) é um IP não peptídico que inibe a protease HIV em vírus resistentes a outros IPs. Ele é bem absorvido quando ingerido com alimentos. Tem meia-vida de 6 horas e deve ser dosificado duas vezes ao dia, associado ao *ritonavir*. Os efeitos adversos são similares aos de outros IPs, com exceção da hepatite grave e fatal, e dos casos raros de hemorragia intracranial. A maioria dos pacientes que sofreu esses efeitos adversos graves apresentava comorbidade subjacente. O *tipranavir* é útil nos regimes de "salvação" em pacientes com resistência múltipla.

## J. Darunavir

*Darunavir* (*DRV*) é um dos IPs preferidos e sempre é administrado junto a uma dose baixa de *ritonavir.* O *darunavir* está aprovado para o tratamento inicial de pacientes novos infectados com HIV, bem como para pacientes "experientes", que resistem a outros IPs. O *darunavir* precisa ser administrado com alimentos, para aumentar a absorção. A meia-vida de eliminação terminal é de 15 horas quando associado com *ritonavir.* O *darunavir* é extensamente biotransformado pelas enzimas CYP3A e

booksmedicos.org

também é um inibidor da CYP3A4. Os efeitos adversos são similares aos dos outros IPs. O *darunavir* também é associado à urticária.

O resumo dos IPs é apresentado na Figura 45.31.

## IX. INIBIDORES DE ENTRADA USADOS CONTRA A INFECÇÃO POR HIV

### A. Enfuvirtida

A *enfuvirtida* é um inibidor de fusão. Para que o HIV entre na célula do hospedeiro, ele deve fundir sua membrana com a da célula do hospedeiro. Isso é possibilitado por mudanças na conformação da glicoproteína viral transmembrana gp41, o que ocorre quando o HIV se liga à superfície da célula do hospedeiro. A *enfuvirtida* é um polipeptídeo que se liga à gp41, evitando a mudança conformacional. Em associação a outros antirretrovirais, a *enfuvirtida* é aprovada para o tratamento de pacientes "experientes" que apresentam evidências de replicação viral, apesar do tratamento com antirretroviral. Como peptídeo, a *enfuvirtida* deve ser administrada por via SC. A maioria dos efeitos adversos se relaciona com a injeção, incluindo dor, eritema, endurecimento e nódulos, que ocorrem em praticamente todos os pacientes. A *enfuvirtida* deve ser reconstituída antes da administração.

### B. Maraviroque

O *maraviroque* é outro inibidor de entrada. Como ele é bem absorvido por via oral, ele é formulado como comprimido. O *maraviroque* bloqueia o correceptor CCR5, que atua junto com a gp41, facilitando a entrada do HIV através da membrana da célula. O HIV pode expressar preferência pelo correceptor CCR5 ou pelo CXCR4, ou por ambos (dual-trópico). Antes de usar o *maraviroque*, é necessário um teste para determinar o tropismo viral e diferenciar entre cepas de vírus que usam o correceptor CCR5, o correceptor CXCR4 ou se é dual. Somente as cepas de HIV que usam o correceptor CCR5 para ter acesso às células são tratadas com *maraviroque* com sucesso. O *maraviroque* é biotransformado pela CYP450, e a dosagem precisa ser reduzida quando for administrado junto a outros IPs ou inibidores fortes de CYP450. Ao contrário, ele deve ser aumentado em pacientes que recebem *efavirenz*, *etravirina* ou indutores fortes de CYP450. O *maraviroque* é, geralmente, bem tolerado.

## X. INIBIDORES DA INTEGRASE USADOS CONTRA A INFECÇÃO POR HIV

Os inibidores da integrase para transferência de fita (IITFs), muitas vezes chamados de inibidores da integrase, atuam inibindo a inserção do DNA proviral no genoma da célula hospedeira. O centro ativo da enzima integrase se liga ao DNA da célula hospedeira e introduz dois cátions metálicos divalentes que servem de alvos de quelação para os IITFs. Como resultado, quando um IITF está presente, o centro ativo da enzima é ocupado, e o processo de integração é interrompido. Os IITFs são, geralmenre, bem tolerados, com náusea e diarreia como efeitos adversos mais comumente relatados. Importante: os IITFs estão sujeitos a interações de quelação com antiácidos, resultando em redução significativa da biodisponibilidade. Por isso, é recomendado que as

| CLASSE DO FÁRMACO | EXEMPLO |
|---|---|
| ANTICOAGULANTES | *Varfarina* |
| ANTICONVULSIVANTES | *Fenitoina* |
| ANTIFÚNGICOS | *Voriconazol* |
| ANTIMICOBACTERIANOS | *Rifabutina* |
| CONTRA DISFUNÇÕES ERÉTEIS | *Sildenafila, Tadalafila Vardenafila* |
| HIPOLIPEMIANTES | *Atorvastatina* |
| NARCÓTICOS | *Metadona* |



INIBIDORES DA PROTEASE

**Figura 45.30**
Fármacos que exigem modificação de dosagem ou cautela no uso com qualquer inibidor da protease.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | PRINCIPAIS TOXICIDADES E PREOCUPAÇÕES |
|---|---|
| ***Atazanavir*** | **Náuseas, desconforto abdominal, urticária, hiperbilirrubinemia** |
| ***Darunavir*** | **Náuseas, desconforto abdominal, cefaleia e urticária** |
| ***Fosamprenavir*** | **Náuseas, diarreia, êmese, parestesia oral e perioral e urticária** |
| ***Indinavir*** | **Hiperbilirrubinemia benigna, nefrolitíase; tomar uma hora antes ou duas após a alimentação; pode ser ingerido com leite desnatado ou uma refeição pobre em gordura; beber > de 1,5 litro de líquidos diariamente** |
| ***Lopinavir*** | **Gastrintestinal, hiperlipidemia, resistência à insulina** |
| ***Nelfinavir*** | **Diarreia, náusea, flatulência, urticária** |
| ***Ritonavir*** | **Diarreia, náuseas, perversão na gustação, êmese, anemia, aumento das enzimas hepáticas, aumento de triglicerídeos. As cápsulas precisam de refrigeração, os comprimidos não. Tomar com refeição. Chocolate ao leite melhora o sabor** |
| ***Saquinavir*** | **Diarreia, náusea, desconforto abdominal, aumento dos níveis de transaminase. Tomar com alimento rico em gorduras ou dentro de duas horas de uma refeição completa** |
| ***Tipranavir*** | **Náusea, êmese, diarreia, urticária, hepatotoxicidade grave, hemorragia intracraniana** |

**Figura 45.31**

Resumo dos IPs. (Nota: o *lopinavir* é coformulado com *ritonavir*. O *ritonavir* inibe a biotransformação de *lopinavir*, aumentando, assim, a sua concentração no plasma.)

doses de IITFs sejam afastadas por várias horas das doses de antiácidos e outros cátions polivalentes. Ocorre resistência aos IITFs com mutações de pontos simples dentro do gene integrase. Pode ocorrer resistência cruzada entre o *raltegravir* e o *elvitegravir*, ao passo que o *dolutegravir* tem resistência cruzada limitada com outros IITFs.

## A. Raltegravir

Em associação a outros antirretrovirais, o *raltegravir* é aprovado para o tratamento de pacientes novos, bem como de "experientes", com evidências de multiplicação viral, apesar do tratamento com antirretrovirais em andamento. O *raltegravir* tem meia-vida de cerca de 9 horas e é dosificado duas vezes ao dia. A via metabólica é a glicuronidação, mediada por UDP-glicuronosiltransferase (UGT)1A1 e, por isso, não ocorre interação com indutores, inibidores ou substratos da CYP450. *O raltegravir* é bem tolerado, embora efeitos adversos graves tenham sido relatados, como elevação da creatinocinase com dor muscular, rabdomiólise e possível depressão com ideias suicidas.

## B. Elvitegravir

Atualmente, o *elvitegravir* é a única associação disponível em doses fixas em comprimido único contendo *tenofovir*, *entricitabina*, *elvitegravir* e *cobicistate* (Nota: O *cobicistate* é um potencializador farmacocinético ou fármaco reforçador que inibe as enzimas CYP3A, usado em tratamentos combinados contra o HIV). A meia-vida do *elvitegravir* é de 3 horas, quando administrado isoladamente, mas aumenta para cerca de 9 horas, quando potencializado com *cobicistate*. O reforço farmacocinético do *elvitegravir* propicia dosificá-lo uma única vez ao dia, com alimentos. Entretanto, ele também pode causar interações de fármacos clinicamente significativas. O *elvitegravir* é extensamente ligado a proteínas plasmáticas e biotransformado primariamente no fígado via CYP3A e, em menor extensão, via glicuronidação UGT1A1/3. Ele é excretado, principalmente, nas fezes. O efeito adverso mais comum do Eltvitegravir é a náusea, embora o *cobicistate* também possa causar elevação na creatinina sérica, devido à inibição da secreção tubular de creatinina. A resistência cruzada entre o *raltegravir* e o *elvitegravir* é alta.

## C. Dolutegravir

O *dolutegravir* é rapidamente absorvido por administração oral. É extensamente ligado a proteínas e biotransformado no fígado. A biotransformação ocorre, principalmente, pela UGT1A1, com contribuição menor da CYP3A4. Indutores ou inibidores potentes da UGT1A1 e da CYP3A4 podem alterar significativamente a concentração do *dolutegravir*. Mais da metade da dose é eliminada, inalterada, nas fezes, e cerca de um terço é eliminado como metabólitos na urina. Ele é um inibidor da proteína de transporte renal OTC2 e pode resultar em elevação leve, benigna e reversível da creatinina sérica. O *dolutegravir* pode ser dosificado uma vez ao dia sem o uso do reforçador farmacocinético a pacientes sem resistência preexistente a IITFs. A dosificação diária dupla é recomendada para pacientes IITFs experientes ou quando estão presentes fortes indutores de UGT1A1 ou CYP3A. Dependendo do perfil genético específico, alguns pacientes com resistência ao *raltegravir* e ao *elvitegravir* por mutação podem ser suscetíveis ao *dolutegravir*.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

45.1 Um paciente de 30 anos infectado pelo HIV está sendo tratado com regime de TARAA. Quatro semanas após o início do tratamento, ele é levado ao serviço de emergência, com febre, urticária e distúrbios GI. Qual dos seguintes fármacos é, mais provavelmente, o causador dos sintomas?

A. *Zidovudina*.
B. *Nelfinavir*.
C. *Abacavir*.
D. *Efavirenz*.
E. *Darunavir*.

Resposta correta = C. A reação de hipersensibilidade ao *abacavir* é caracterizada por febre, urticária e distúrbios GI. O paciente deve interromper o tratamento e não pode ser reexposto ao fármaco.

45.2 Um paciente de 75 anos com DPOC é diagnosticado com suspeita de influenza, com base em sintomas da gripe que apareceram há 24 horas. Qual dos seguintes fármacos é o mais apropriado para iniciar o tratamento da gripe?

A. *Ribavirina*.
B. *Oseltamivir*
C. *Zanamivir*.
D. *Rimantadina*.
E. *Amantadina*.

Resposta correta = B. O *oseltamivir* é a melhor escolha, pois é administrado oralmente e não está associado à resistência. O *zanamivir* é administrado por inalação e não é recomendado para pacientes com DPOC subjacente. Taxas elevadas de resistência se desenvolveram para os adamantanos (*amantadina* e *rimantadina*), por isso esses fármacos são raramente indicados. A *ribavirina* não é indicada para o tratamento da influenza.

45.3 Uma paciente de 24 anos é diagnosticada com infecção por herpes-vírus simples genital. Qual dos seguintes fármacos é indicado para o tratamento com base nesse diagnóstico?

A. *Valaciclovir*.
B. *Cidofovir*.
C. *Ganciclovir*.
D. *Zanamivir*.
E. *Lamivudina*.

Resposta correta = A. *Valaciclovir*, *fanciclovir*, *penciclovir* e *aciclovir* são indicados contra a infecção por HVS. O *cidofovir* e o *ganciclovir* são usados contra a retinite por CMV. O *zanamivir* é indicado para gripe. A *lamivudina* é indicada contra o HIV e o VHB.

45.4 Uma mulher que está sendo tratada contra hepatite B crônica desenvolve nefrotoxicidade durante o tratamento. Qual é a medicação que ela está usando no tratamento contra o VHB?

A. *Entecavir*.
B. *Telbivudina*.
C. *Lamivudina*.
D. *Adefovir*.

Resposta correta = D. Nefrotoxicidade é a reação adversa mais comumente observada em pacientes que usam o *adefovir*.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 46

# Anticâncer

Kourtney LaPlant e Paige Louzon

## I. RESUMO

Estima-se que mais de 25% da população dos EUA* será diagnosticada com câncer durante sua vida, com mais de 1,3 milhão de novos pacientes sendo diagnosticados a cada ano. Menos de um quarto desses pacientes será curado somente por cirurgia e/ou radiação local. A maioria precisará receber quimioterapia sistêmica em algum momento da enfermidade. Em uma pequena parcela dos pacientes com câncer representando neoplasias específicas (cerca de 10%), a quimioterapia pode resultar em cura ou remissão prolongada. Contudo, na maioria dos casos, o tratamento farmacológico produz apenas a regressão da doença, e complicações e/ou recaídas podem eventualmente levar à morte. Assim, a média geral de 5 anos de sobrevida para os pacientes de câncer é de cerca de 68%, colocando o câncer em segundo lugar, logo após as doenças cardiovasculares, como causa de mortalidade. A Figura 46.1 apresenta a lista de fármacos anticâncer discutidos neste capítulo.

| ANTIMETABÓLITOS |
|---|
| *Azacitidina* |
| *Capecitabina* |
| *Cladribina* |
| *Citarabina* |
| *Fludarabina* |
| *5-Fluorouracila* |
| *Gencitabina* |
| *6-Mercaptopurina* |
| *Metotrexato* (MTX) |
| *Pemetrexede* |
| *Pralatrexato* |
| **ANTIMICROBIANOS** |
| *Bleomicina* |
| *Daunorrubicina* |
| *Doxorrubicina* |
| *Epirrubicina* |
| *Idarrubicina* |
| *Mitoxantrona* |
| **ALQUILANTES** |
| *Bussulfano* |
| *Carmustina* |
| *Ciclofosfamida* |
| *Clorambucila* |
| *Dacarbazina* |
| *Ifosfamida* |
| *Lomustina* |
| *Melfalano* |
| *Temozolomida* |

**Figura 46.1**

Resumo dos quimioterápicos. *(Continua)*

## II. PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA CONTRA O CÂNCER

A quimioterapia contra o câncer se esforça para causar um evento citotóxico letal ou uma apoptose nas células cancerosas, impedindo a progressão do tumor. Em geral, o ataque é direcionado contra o DNA ou contra um passo metabólico essencial à multiplicação celular – por exemplo, a disponibilidade de purinas e pirimidinas, que são os componentes para a síntese de DNA e RNA (Fig. 46.2). De forma ideal, esses fármacos anticâncer devem interferir somente nos processos celulares próprios das células malignas. Infelizmente, a maioria dos fármacos anticâncer disponíveis não reconhece as células neoplásicas, afetando todos os tipos de células em proliferação – sejam normais ou anormais. Assim, praticamente todos os fármacos antitumorais têm uma curva dose-resposta muito íngreme para os efeitos tóxicos e terapêuticos.

*N. de R.T. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para o biênio 2016-2017, mais de 500 mil novos casos serão registrados anualmente.

booksmedicos.org

**INIBIDORES DE MICROTÚBULOS**

*Docetaxel*
*Paclitaxel*
*Vimblastina*
*Vincristina*
*Vinorelbina*

**HORMÔNIOS ESTEROIDES E ANTAGONISTAS**

*Acetato de megestrol*
*Anastrozol*
*Bicalutamida*
*Estrogênios*
*Exemestano*
*Flutamida*
*Fulvestranto*
*Goserrelina*
*Letrozol*
*Leuprolida*
*Nilutamida*
*Prednisona*
*Raloxifeno*
*Tamoxifeno*
*Triptorrelina*

**ANTICORPOS MONOCLONAIS**

*Bevacizumabe*
*Cetuximabe*
*Rituximabe*
*Trastuzumabe*

**INIBIDORES DA TIROSINOCINASE**

*Dasetinibe*
*Erlotinibe*
*Imatinibe*
*Nilotinibe*
*Sorafenibe*
*Sunitinibe*

**OUTROS**

*Abiraterona*
*Asparaginase*
*Carboplatoina*
*Cisplatina*
*Enzalutamida*
*Etoposídeo*
Interferons
*Irinotecano*
*Oxaliplatina*
*Procarbazina*
*Topotecano*

**Figura 46.1** *(Continuação)*
Resumo dos quimioterápicos.

## A. Estratégias de tratamento

1. **Objetivos do tratamento:** O principal objetivo da quimioterapia é a cura (ou seja, a sobrevida longa e livre da doença). A verdadeira cura exige a erradicação de cada célula neoplásica. Se a cura não é alcançável, o objetivo passa a ser o controle da doença (interromper o crescimento e a difusão do câncer) para prolongar a vida e manter sua qualidade. Assim, o indivíduo mantém sua existência "quase normal", com o câncer sendo tratado como uma doença crônica. Em ambos os casos, as hordas de células neoplásicas são reduzidas inicialmente (eliminadas), seja por cirurgia e/ou radiação, seguida de quimioterapia, imunoterapia, tratamento com modificadores biológicos ou uma combinação dessas modalidades (Fig. 46.3). Em estágios avançados de câncer, a probabilidade de controlar a doença está longe da realidade, e o objetivo é paliativo (aliviar os sintomas e evitar a toxicidade que ameaça a vida). Isso significa que os quimioterápicos podem ser usados para aliviar os sintomas causados pelo câncer e melhorar a qualidade de vida, mesmo que não a prolonguem. O objetivo do tratamento deve estar sempre em mente, pois ele costuma influenciar as decisões. A Figura 46.4 ilustra como os objetivos do tratamento podem ser dinâmicos.

2. **Indicações para tratamento:** A quimioterapia é usada, às vezes, quando a neoplasia é disseminada e não é passível de cirurgia. Também pode ser usada como tratamento complementar para atacar micrometástases, depois do tratamento cirúrgico e da radiação; nesse caso, é denominada quimioterapia adjuvante. A quimioterapia feita antes do procedimento cirúrgico, como esforço para reduzir o câncer, é chamada de quimioterapia neoadjuvante, e a que é feita em dosagens baixas para auxiliar no prolongamento da remissão é conhecida como quimioterapia de manutenção.

3. **Suscetibilidade tumoral e ciclo de crescimento:** A fração de células tumorais que estão na fase de multiplicação ("fração em crescimento") influencia sua suscetibilidade à maioria dos fármacos quimioterápicos. As células em divisão rápida geralmente são mais sensíveis à quimioterapia, ao passo que as células que proliferam lentamente são menos sensíveis. Células que não estão se dividindo (fase $G_0$) (Fig. 46.5), em geral, sobrevivem aos efeitos tóxicos de vários desses fármacos.

   a. **Especificidade do ciclo celular dos fármacos:** Células normais e células tumorais passam por ciclos de crescimento (Fig. 46.5). Contudo, pode diferir o número de células dos tecidos normais e dos neoplásicos que estão em vários estágios do ciclo. Os fármacos quimioterápicos eficazes apenas contra as células em multiplicação (ou seja, as células que estão se dividindo) são considerados ciclo-específicos (Fig. 46.5), e os demais são ciclo-não específicos. Os fármacos não específicos, embora, em geral, sejam mais tóxicos para as células que estão ciclando, também são úteis contra tumores que têm baixa proporção de células em proliferação.

   b. **Velocidade de crescimento tumoral:** A velocidade de crescimento da maioria dos tumores sólidos *in vivo* é rápida no início e, geralmente, diminui à medida que o tamanho do tumor aumenta (Fig. 46.3). Isso ocorre devido à indisponibilidade de

booksmedicos.org

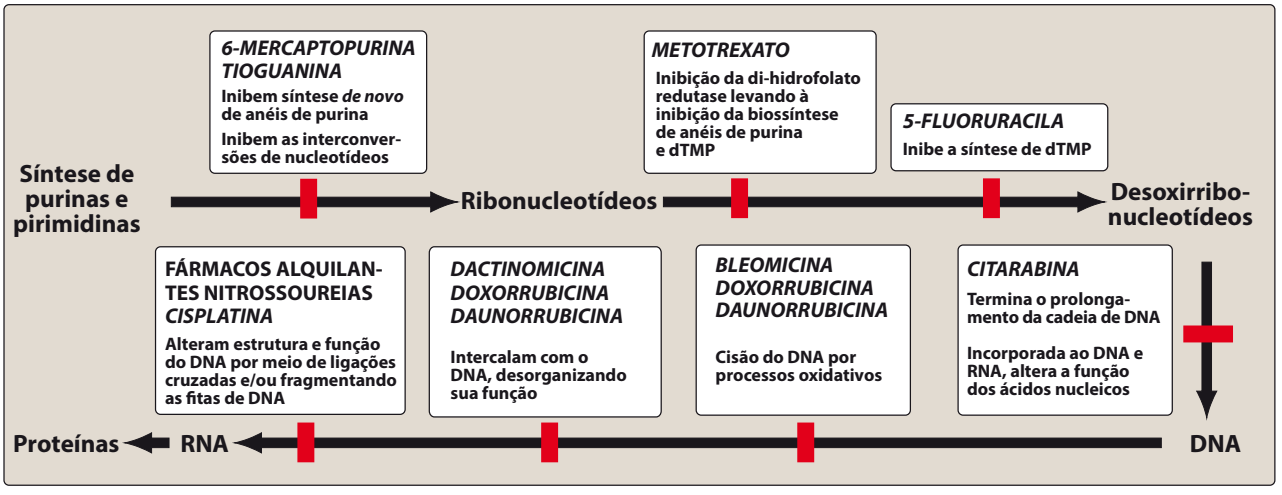



**Figura 46.2**

Exemplos de fármacos quimioterápicos que afetam RNA e DNA.
dTMP, monofosfato de desoxitimidina.

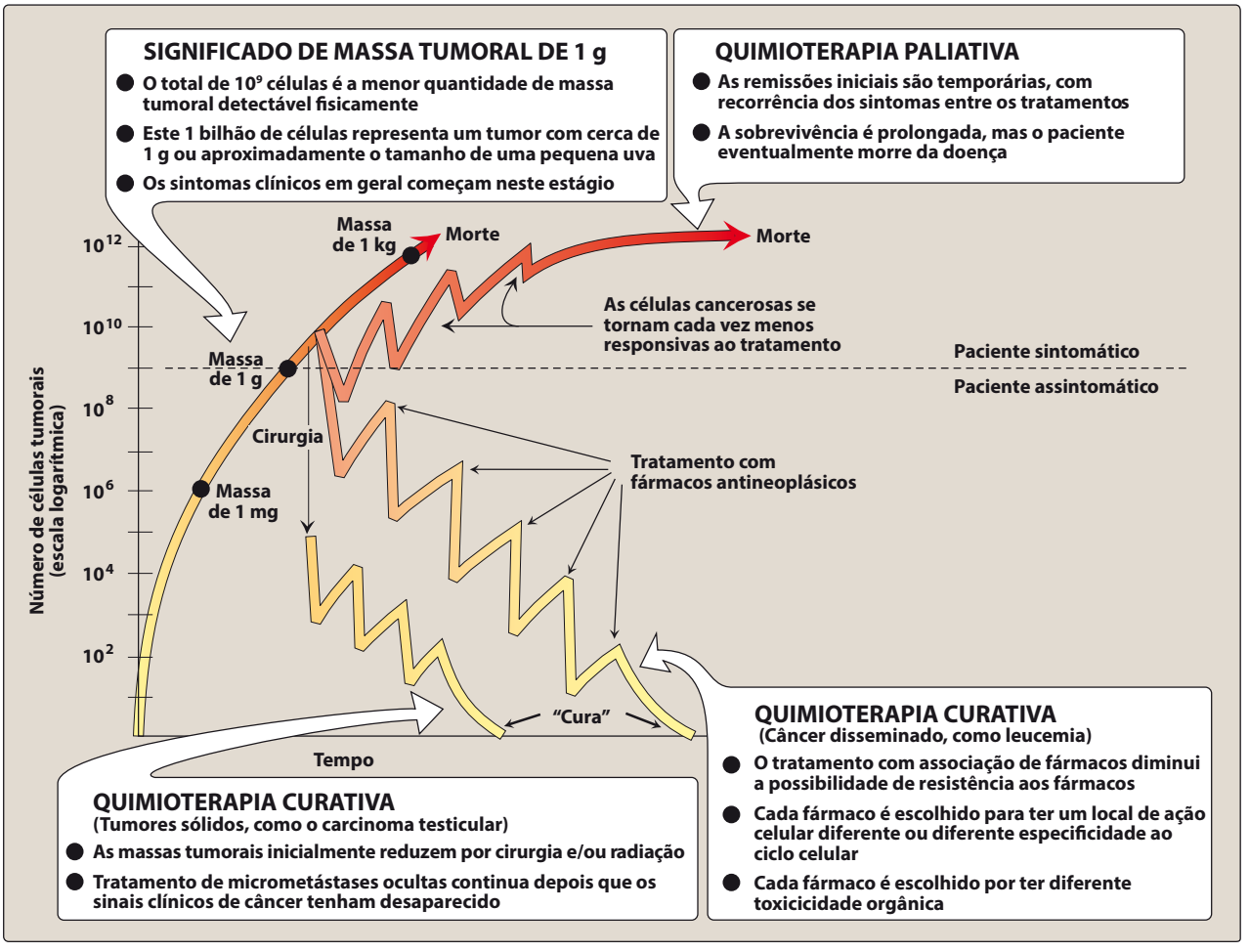



**Figura 46.3**

Efeitos de vários tratamentos nas cargas de células cancerosas em um paciente hipotético.

booksmedicos.org

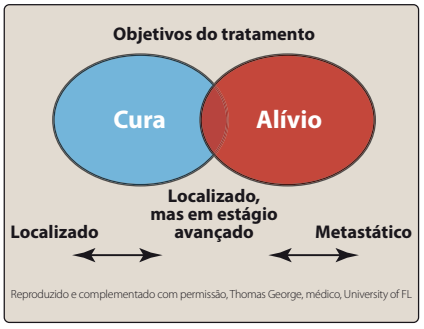



**Figura 46.4**

Objetivos do tratamento com quimioterápicos.

nutrientes e oxigênio, causada pela vascularização inadequada e pela falta de circulação sanguínea. A massa tumoral pode ser reduzida por cirurgia, radiação ou fármacos ciclo-celular não específicos, para estimular as células restantes a entrar em proliferação ativa, aumentando, assim, a sua suscetibilidade a fármacos quimioterápicos ciclo-celular específicos.

## B. Regimes de tratamento e planejamento

A dosagem dos fármacos, em geral, é calculada com base na superfície corporal, num esforço para ajustar a medicação a cada paciente.

1. **Fenômeno de morte logarítmica:** A destruição das células cancerosas pelos quimioterápicos segue uma cinética de primeira ordem, ou seja, uma dada dose do fármaco destrói uma fração constante de células. A expressão "morte logarítmica" é usada para descrever esse fenômeno. Por exemplo, o diagnóstico de leucemia, em geral, é feito quando há $10^9$ células leucêmicas (total). Consequentemente, se o tratamento leva à morte de 99,999%, então 0,001% de $10^9$ células (ou $10^4$ células) vão permanecer. Isso é definido como uma morte "log 5" (redução de $10^5$ células). Nesse ponto, o paciente se torna assintomático, ou seja, está em remissão (Fig. 46.3). Para a maioria das infecções bacterianas, uma redução "log 5" (100.000 vezes) no número de microrganismos resulta em cura, porque o sistema imune consegue destruir as células bacterianas restantes. Contudo, as células tumorais não são eliminadas facilmente, e é necessário tratamento adicional para eliminar totalmente a população de células leucêmicas.

2. **Santuários farmacológicos:** As células leucêmicas ou de outros tumores encontram santuários em tecidos como o sistema nervoso central (SNC), onde as limitações de transporte impedem a penetração de certos quimioterápicos. Por isso, o paciente pode necessitar de irradiação do eixo cranioespinal ou administração intratecal de fármacos, para eliminar as células leucêmicas naquele local. De forma similar, os fármacos podem ser incapazes de penetrar certas áreas dos tumores sólidos.

3. **Protocolos de tratamento:** Na maioria dos cânceres para os quais a quimioterapia é eficaz, a quimioterapia com associação de fármacos tem mais sucesso do que o tratamento com um único fármaco.

    a. **Associação de fármacos:** Fármacos citotóxicos com toxicidades qualitativamente diferentes, com locais moleculares e mecanismos de ação distintos, são, em geral, combinados com dosagem plena. Isso resulta em maiores taxas de resposta, devido aos efeitos citotóxicos aditivos e/ou potencializados e sem sobreposição de toxicidade contra o paciente. Em contraste, fármacos com toxicidades similares limitantes de dose, como mielossupressão, nefro ou cardiotoxicidade, só podem ser associados com segurança se a dosagem de cada um for reduzida.

    b. **Vantagens da associação de fármacos:** As vantagens da associação são 1) promoção do máximo de morte celular dentro da faixa de toxicidade tolerada; 2) eficácia contra uma faixa maior de linhagens celulares nas populações tumorais heterogêneas; 3) podssibilidade de retardar ou evitar o desenvolvimento de linhagens celulares resistentes.

booksmedicos.org

c. **Protocolos de tratamento:** Vários protocolos de tratamento de câncer foram desenvolvidos, e cada um é aplicável a um estado neoplásico particular. Em geral, eles são identificados por um acrônimo. Por exemplo, um regime comum denominado R-CHOP, usado para o tratamento de linfoma não Hodgkin, consiste em ***r****ituximabe*, ***c****iclofosfamida*, ***h****idroxidaunorrubicina* (*doxorrubicina*), ***o****ncovin* (*vincristina*), e ***p****rednisona* ou *prednisolona*. O tratamento é programado intermitentemente (intervalos de cerca de 21 dias) para permitir a recuperação do sistema imune do paciente, que também é afetado pelos fármacos quimioterápicos; dessa forma, fica reduzido o risco de infecção grave.

## C. Problemas associados à quimioterapia

Os fármacos contra o câncer são toxinas que se apresentam como um desafio letal para a célula. Assim, não surpreende que as células tenham desenvolvido mecanismos de defesa para se proteger das toxinas químicas, incluindo os fármacos quimioterápicos.

1. **Resistência:** Algumas células neoplásicas (p. ex., melanoma) são inerentemente resistentes à maioria dos fármacos anticâncer. Outros tipos tumorais podem adquirir resistência aos efeitos citotóxicos de um fármaco por mutação, particularmente após administração prolongada de doses subótimas. O desenvolvimento de resistência aos fármacos é minimizado por tratamento de curta duração, intensivo e intermitente, com associação de fármacos. A associação também é eficaz contra uma faixa mais ampla de células resistentes na população do tumor.

2. **Resistência a multifármacos:** A seleção gradual de um gene amplificado que codifica para uma proteína transmembrana (glicoproteína P para glicoproteína da "permeabilidade") (Fig. 46.6) é responsável pela resistência a vários fármacos. Essa resistência se deve ao bombeamento do fármaco para fora da célula, na presença de glicoproteína P – dependente de trifosfato de adenosina (ATP). Também ocorre resistência cruzada com o uso de fármacos estruturalmente não relacionados. Por exemplo, células resistentes ao efeito citotóxico dos alcaloides da vinca também são resistentes à *dactinomicina*, aos antimicrobianos antraciclínicos, bem como à *colchicina* e vice-versa. Esses fármacos são todos substâncias de ocorrência natural, e cada um tem um anel aromático hidrofóbico e uma carga positiva no pH neutro. (Nota: a glicoproteína P é normalmente expressa em níveis baixos na maioria dos tipos celulares; níveis mais elevados são encontrados em rins, fígado, pâncreas, intestino delgado, colo do intestino e suprarrenais. Foi sugerido que a presença da glicoproteína P pode ser responsável pela resistência intrínseca à quimioterapia observada nos adenocarcinomas.) Certos fármacos em concentrações elevadas (p. ex., *verapamil*) podem inibir a bomba e, assim, interferir no efluxo do fármaco anticâncer. Contudo, esses fármacos são problemáticos devido às suas próprias ações farmacológicas adversas. Estão sendo procurados bloqueadores de bomba farmacologicamente inertes.

3. **Toxicidade:** O tratamento que pretende matar as células cancerígenas em divisão rápida também afeta as células normais que proliferam rapidamente (p. ex., células da mucosa bucal, da medula óssea, da mucosa gastrintestinal [GI] e dos folículos pilosos), contribuindo para as manifestações tóxicas da quimioterapia.

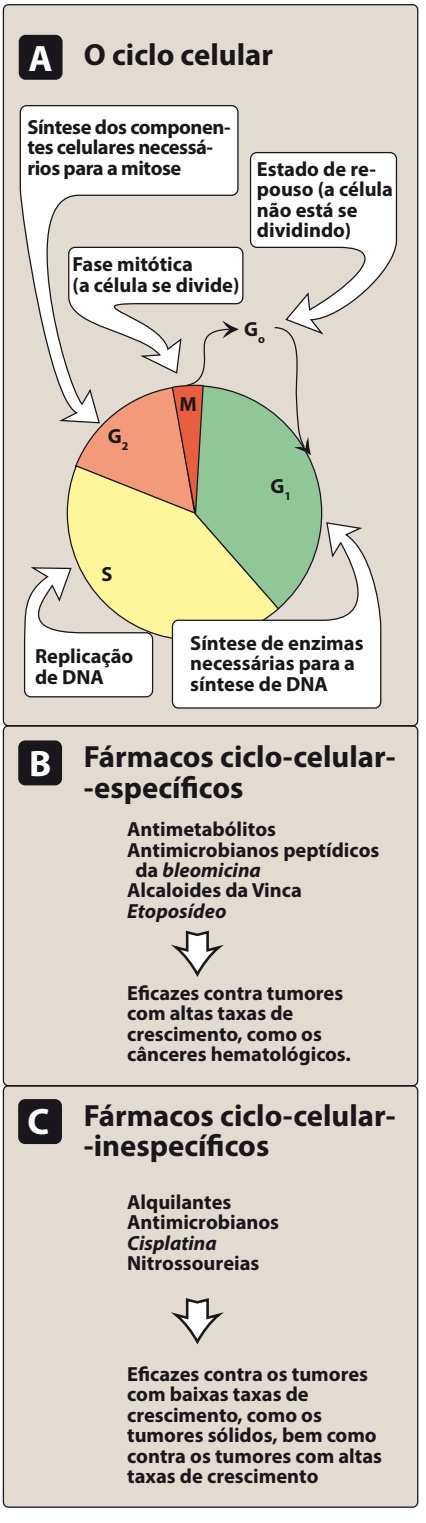



**Figura 46.5**

Efeitos dos fármacos quimioterápicos no ciclo de crescimento das células de mamíferos.

booksmedicos.org

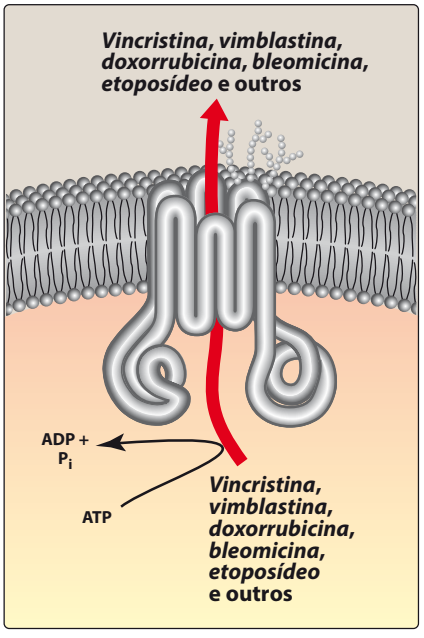



**Figura 46.6**

As seis alças da glicoproteína P através da membrana formam um canal central para o bombeamento de fármacos da célula, dependente de ATP.

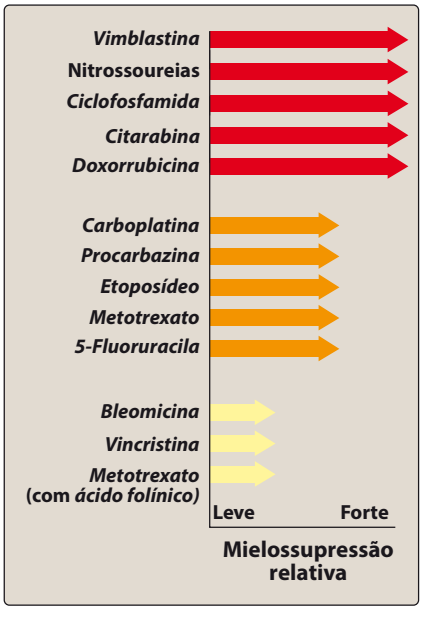



**Figura 46.7**

Comparação do potencial mielossupressivo dos fármacos quimioterápicos.

**a. Efeitos adversos comuns:** A maioria dos quimioterápicos tem índice terapêutico estreito. Êmese intensa, estomatite, supressão da medula óssea e alopecia ocorrem em maior ou menor grau durante o tratamento com todos os fármacos antineoplásicos. A êmese, em geral, é controlada com fármacos antieméticos. Algumas toxicidades, como a mielossupressão, que predispõe a infecções, são comuns a vários fármacos quimioterápicos (Fig. 46.7), ao passo que outros efeitos adversos são próprios de fármacos específicos, como, por exemplo, a toxicidade vesical (*ciclofosfamida*), a cardiotoxicidade (*doxorrubicina*) e a fibrose pulmonar (*bleomicina*). A duração dos efeitos adversos varia amplamente. Por exemplo, a alopecia é temporária, mas as toxicidades cardíaca, pulmonar e vesical são irreversíveis.

**b. Minimização dos efeitos adversos:** Algumas reações tóxicas podem diminuir com intervenções, como o uso de citoprotetores, perfusão local do tumor (p. ex., um sarcoma no braço), remoção de parte da medula óssea do paciente antes do tratamento intensivo e sua reimplantação após o tratamento, ou promoção de uma diurese intensa para evitar a toxicidade vesical. A anemia megaloblástica que ocorre com *metotrexato* pode ser neutralizada efetivamente com a administração de *ácido folínico* (*leucovorin*). Com a disponibilidade de fator estimulante de colônia de granulócitos humanos (*filgrastrim*), a neutropenia associada ao tratamento do câncer com vários fármacos pode ser revertida parcialmente.

**4. Tumores induzidos pelo tratamento:** Como a maioria dos fármacos antineoplásicos é mutagênica, neoplasias como a leucemia não linfocítica aguda podem aparecer 10 anos ou mais depois de o câncer original ter sido curado. (Nota: as neoplasias induzidas pelo tratamento tornam-se um problema especialmente depois do tratamento com alquilantes.) A maioria dos tumores desenvolvidos dos quimioterápicos contra o câncer responde bem às estratégias de tratamento.

## III. ANTIMETABÓLITOS

Os antimetabólitos são estruturalmente relacionados a compostos normais encontrados no interior da célula (Fig. 46.8). Eles, em geral, interferem na disponibilidade de precursores normais de nucleotídeos de purina ou pirimidina, seja por inibirem sua síntese, seja por competirem com eles na síntese de DNA ou RNA. O efeito citotóxico máximo é específico na fase S e é, portanto, ciclo-celular específico.

### A. Metotrexato, pemetrexede e pralatrexato

A vitamina ácido fólico tem papel central em uma variedade de reações metabólicas envolvendo a transferência de unidades de um carbono e é essencial para a multiplicação celular. O ácido fólico é obtido de fontes da dieta ou daquele produzido pela flora intestinal. *Metotrexato* (*MTX*), *pemetrexede* e *pralatrexato* são fármacos antifolato.

**1. Mecanismo de ação:** O *MTX* é estruturalmente relacionado ao ácido fólico e atua como um antagonista dessa vitamina, inibindo a di-hidrofolato redutase (DHFR), enzima que converte o ácido fólico na sua forma de coenzima ativa, o ácido tetra-hidrofólico ($FH_4$)

booksmedicos.org

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Metotrexato*** | IV; VO; IM; IT | N/V/D; estomatite, urticária, alopecia, mielossupressão, dose alta: lesão renal. IT: toxicidade neurológica | *Omeprazol, ácido fólico, varfarina*, AINEs, penicilinas, cefalosporinas | HC; funções renal e hepática; níveis de *metotrexato* (após infusão de doses altas | Alguns efeitos adversos podem ser evitados ou revertidos com administração de ácido fólico. Ajustar a dosagem na insuficiência renal |
| ***6-mercaptopurina (6-MP)*** | VO | N/V/D, mielossupressão, anorexia, hepatotoxicidade (icterícia) | *Varfarina, alopurinol, SMZ + TMP* | HC; funções renal e hepática; | Diminuir a dosagem de 6-*MP* em 50 a 75% quando usado com *alopurinol* para evitar toxicidade |
| ***Fludarabina*** | IV | N/V/D; mielossupressão, urticária, imunossupressão, febre, edema, toxicidade neurológica | *Citarabina, ciclofosfamida, cisplatina, mitoxantrona, pentostatina* | HC; funções renal e hepática; síndrome de lise do tumor | A imunossupressão aumenta o risco de infecções oportunísticas. Ajustar dosagem na insuficiência renal |
| ***Cladribina*** | IV; SC | Neutropenia, imunossupressão, febre, N/V, teratogênico, neuropatia periférica | | HC; função renal; síndrome de lise do tumor | A imunossupressão aumenta o risco de infecções oportunísticas |
| ***5-fluorouracilo (5-FU)*** | IV | Diarreia, alopecia, mucosite grave, mielossupressão (bolus), "síndrome mãos-pés" (infusão contínua), vasoespasmo coronário | *Metotrexato* (análogo antifolato) | HC; funções renal e hepática; diarreia | "Síndrome mãos-e-pés"/ eritrodisestesia palmar-plantar (EPP) é uma descamação eritematosa das palmas e solas |
| ***Capecitabina*** | VO | Diarreia, mucosite, mielossupressão, "síndrome mãos-pés", dor torácica | *Varfarina, fenitoína* | HC; funções renal e hepática; diarreia | Deve ser tomado dentro de 30 min da refeição; manter a pele bem hidratada |
| ***Citarabina*** | IV; IT | N/V/D, mielossupressão, hepatotoxicidade; toxicidade neurológica, conjuntivite (dose alta) | *Digoxina,* agentes alquilantes, *metotrexato* | HC; funções renal e hepática; toxicidade SNC | Administração de gotas oculares de esteroides previne a conjuntivite devido a doses altas |
| ***Azacitidina*** | IV; SC | Mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia), N/V, constipação, hipopotassemia, toxicidade renal | | HC; funções renal e hepática; | A estabilidade do fármaco preparado (IV) é de apenas 60 min |
| ***Gencitabina*** | IV | Mielossupressão (trombocitopenia), N/V, alopecia, urticária, síndrome tipo gripe. | Potente radiosensibilizador | HC; função hepática; urticária | |

**Figura 46.8**

Resumo dos antimetabólitos.

IV, intravenosa; VO, via oral; IM, intramuscular; IT, intratecal; N, náusea; V, êmese; D, diarreia; SMZ + TMP, sulfametoxazol + trimetoprima; HC, hemograma completo.

(Fig. 46.9). A inibição da DHFR consegue ser revertida somente por um excesso de mil vezes do substrato natural, o di-hidrofolato ($FH_2$), ou pela administração de *ácido folínico*, que ultrapassa a enzima bloqueada e restabelece o estoque de folato. (Nota: o *ácido folínico* é a forma do $FH_4$ portando o grupo $N^5$-formil.) O *MTX* é específico para a fase S do ciclo celular. *Pemetrexede* é um antimetabólito com mecanismo similar ao do *MTX*. Contudo, além de inibir a DHFR, ele também inibe a timidilato sintetase e outras enzimas envolvidas no metabolismo do folato e na síntese de DNA. O *pralatrexato* é um antimetabólito novo que também inibe a DHFR.

2. **Usos terapêuticos:** O *MTX*, em geral combinado com outros fármacos, é eficaz contra a leucemia linfocítica aguda, o linfoma de Burkitt em crianças, o câncer de mama, o câncer de bexiga e os

booksmedicos.org

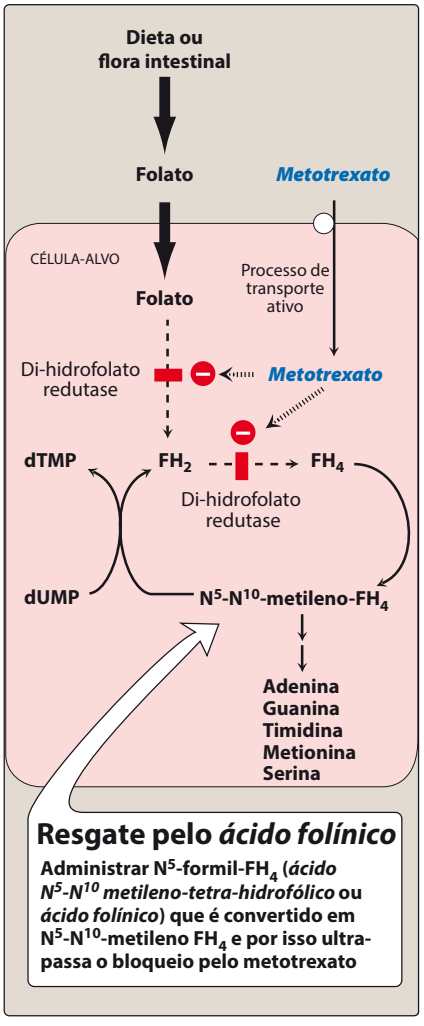



**Figura 46.9**

Mecanismo de ação do *MTX* e efeito da administração de ácido folínico. $FH_2$, di-hidrofolato; $FH_4$, tetra-hidrofolato; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina.

carcinomas de cabeça e pescoço. Além disso, doses baixas de *MTX* como fármaco único são eficazes contra certas doenças inflamatórias, como psoríase grave e artrite reumatoide, bem como a doença de Crohn. Todos os pacientes que recebem *MTX* exigem monitoração cuidadosa quanto aos possíveis efeitos tóxicos. O *pemetrexede* é usado primariamente em câncer pulmonar de células não pequenas. O *pralatrexato* é usado em linfoma de células T, sejam recaídas ou refratárias a outros fármacos.

3. **Resistência:** As células que não estão proliferando são resistentes ao *MTX*, provavelmente devido à falta relativa de DHFR, timidilato sintetase e/ou enzima glutamilante. Níveis mais baixos de poliglutamato-*MTX* foram observados em células resistentes e podem ser decorrentes de menor formação ou aumento da degradação. A resistência das células neoplásicas pode ser causada pela amplificação (produção de cópias adicionais) do gene que codifica a DHFR, resultando no aumento dos níveis dessa enzima. A afinidade da enzima pelo *MTX* também pode ser diminuída. A resistência também pode decorrer de uma diminuição no influxo de *MTX*, causada aparentemente por alteração no transporte mediado por carregador responsável pelo bombeamento do fármaco para dentro da célula.

4. **Farmacocinética:** Em doses baixas, o *MTX* sofre absorção variável no trato GI (TGI), mas também pode ser administrado pelas vias intramuscular (IM), intravenosa (IV) e intratecal (Fig. 46.10). Como o *MTX* não atravessa a barreira hematencefálica facilmente, ele pode ser administrado por via intratecal para destruir células neoplásicas que prosperam no SNC. Concentrações elevadas são encontradas no epitélio intestinal, no fígado e nos rins, bem como nas efusões ascite e pleural. O *MTX* também se distribui para a pele. Doses altas de *MTX* sofrem hidroxilação na posição 7, transformando-se em 7-hidroximetotrexato. Esse derivado é muito menos ativo como antimetabólito. Ele é menos hidrossolúvel do que o *MTX* e pode causar cristalúria. Por isso, é importante manter a urina alcalina e o paciente bem hidratado, para evitar a toxicidade renal. A excreção do *MTX* e do metabólito 7-OH ocorre primariamente na urina, embora parte do fármaco e seu metabólito apareçam nas fezes devido à excreção êntero-hepática.

5. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos do *MTX* são apresentados na Figura 46.8. O *pemetrexede* deve ser administrado com ácido fólico e vitamina $B_{12}$ para diminuir a toxicidade hematológica e GI. É recomendado também pré-tratar com corticosteroides para prevenir reações cutâneas. Um dos efeitos adversos mais comuns do *pralatrexato* é a mucosite. As dosagens devem ser ajustadas ou suspensas com base na gravidade da mucosite. O *pralatrexato* também exige suplementação com ácido fólico e vitamina $B_{12}$.

## B. 6-Mercaptopurina

A *6-mercaptopurina* (*6-MP*) é o análogo tiol da hipoxantina. A *6-MP* e a *6-tioguanina* (*6-TG*) foram os primeiros análogos de purina que se mostraram eficazes no combate à doença neoplásica. (Nota: a *azatioprina*, um imunossupressor, exerce seu efeito citotóxico após conversão a *6-MP*.) A *6-MP* é usada principalmente na manutenção da remissão da leucemia linfoblástica aguda. A *6-MP* e seu análogo *azatioprina* são benéficos também no tratamento da doença de Crohn.

booksmedicos.org

1. **Mecanismo de ação:**

   a. **Formação de nucleotídeo:** Para exercer seu efeito antileucêmico, a *6-MP* precisa entrar na célula-alvo e ser convertida ao análogo nucleotídico, o 6-MP-ribose-fosfato (mais conhecido como ácido 6-tioinosínico ou TIMP) (Fig. 46.11). A adição da ribose-fosfato é catalisada pela enzima da via de salvação, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRT).

   b. **Inibição da síntese de purina:** Inúmeros processos metabólicos envolvendo a biossíntese de purina e as interconversões são afetados pelo análogo do nucleotídeo, o TIMP. Similarmente aos nucleotídeos monofosfatos, o TIMP pode inibir a primeira etapa da biossíntese de novo do anel purina (catalisado pela glutamina fosforribosil pirofosfato amidotransferase). O TIMP também bloqueia a formação de monofosfato de adenosina e de ácido xantinúrico a partir do ácido inosínico.

   c. **Incorporação em ácidos nucleicos:** O TIMP é convertido em monofosfato de tioguanina, que, após fosforilação a di e trifosfatos, pode ser incorporado no RNA. Os análogos desoxirribonucleotídeos, que também são formados, são incorporados ao DNA. Isso resulta em RNA e DNA não funcionais.

2. **Resistência:** A resistência a esses fármacos está associada a 1) incapacidade de biotransformar a *6-MP* no nucleotídeo correspondente, devido aos baixos níveis de HGPRT; 2) aumento da desfosforilação; 3) aumento da biotransformação do fármaco a ácido tioúrico ou outros metabólitos.

3. **Farmacocinética:** A absorção oral desses fármacos é errática e incompleta. Entrando na circulação, o fármaco é amplamente distribuído pelo organismo, exceto para o líquido cerebrospinal (LCS). A biodisponibilidade da *6-MP* pode ser reduzida pela biotransformação de primeira passagem. No fígado, a *6-MP* é convertida ao derivado 6-metilmercaptopurina ou ácido tioúrico (metabólito inativo). (Nota: a última reação é catalisada pela xantinoxidase.) O fármaco e seus metabólitos são excretados pelos rins.

## C. Fludarabina

A *fludarabina* é o 5′-fosfato do arabinosídeo 2-fluoroadenina – um análogo nucleotídico da purina. Ela é útil no tratamento da leucemia linfocítica crônica, da leucemia de células pilosas e do linfoma indolente não Hodgkin. A *fludarabina* é um pró-fármaco; o fosfato é removido no plasma para formar o 2-F-araA, que é captado pelas células e novamente fosforilado (inicialmente pela desoxicitidina cinase). Embora o mecanismo citotóxico exato seja incerto, o trifosfato é incorporado ao DNA e ao RNA. Isso diminui suas sínteses na fase S e afeta suas funções. A resistência está associada à diminuição da captação pelas células, à falta da desoxicitidina cinase, à diminuição da afinidade da DNA-polimerase, bem como a outros mecanismos. A *fludarabina* é administrada por via IV, em vez de oral, pois as bactérias intestinais quebram o açúcar, formando um metabólito muito tóxico, a fluoroadenina. A excreção urinária responde por eliminação parcial.

## D. Cladribina

Outro análogo da purina, o *2-clorodesoxiadenosina* ou *cladribina*, sofre reações similares às da *fludarabina* e precisa ser convertida em um

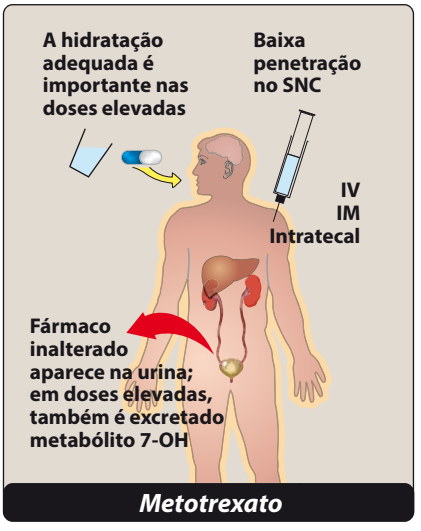



**Figura 46.10**

Administração e destino do *MTX*.
SNC, sistema nervoso central;
IV, intravenosa; IM, intramuscular.

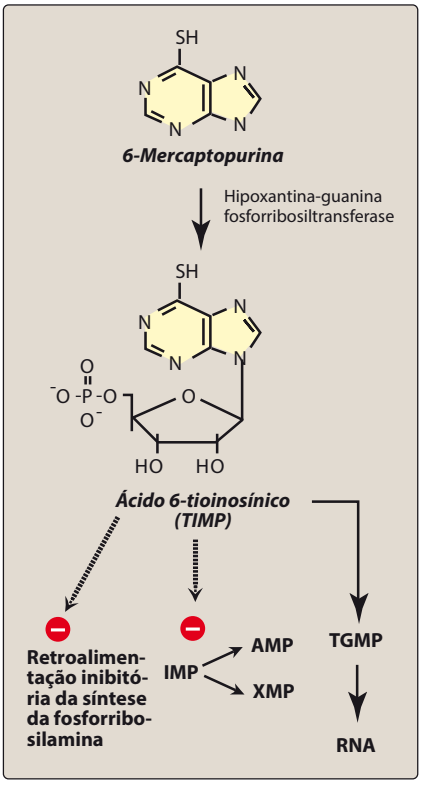



**Figura 46.11**

Ações da *6-mercaptopurina*.
GMP, monofosfato de guanosina;
AMP, monofosfato de adenosina;
XMP, monofosfato de xantosina.

booksmedicos.org

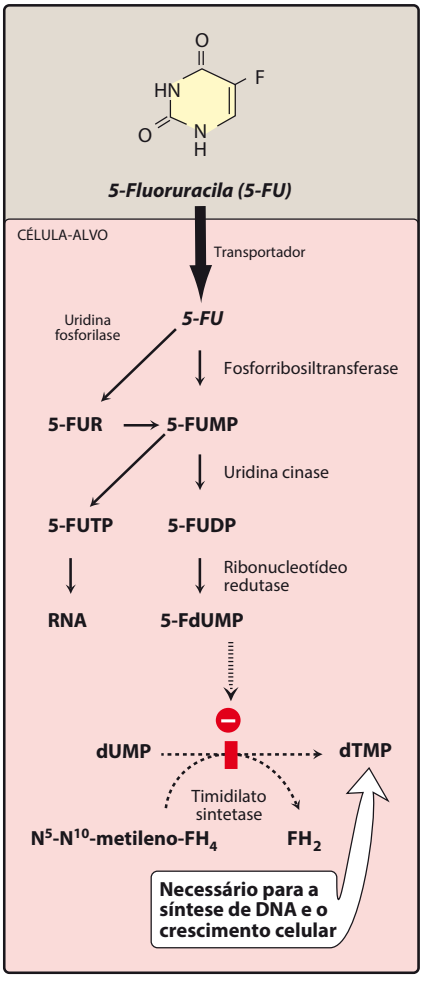



**Figura 46.12**

Mecanismo da ação citotóxica da *5-FU*. A *5-FU* é convertida em 5-FdUMP, que compete com o monofosfato de desoxiuridina pela enzima timidilato sintetase.
5-FU, *5-fluorouracila*; 5-FUR, 5-fluorouridina; 5-FUMP, 5-fluorouridina monofosfato; 5-FUDP, 5-fluorouridina difosfato; 5-FUTP, 5-fluorouridina trifosfato; dUMP, desoxiuridina monofosfato; dTMP, desoxitimidina monofosfato.

nucleotídeo para ser citotóxico. Incorpora-se no término 3′ do DNA e, assim, inibe seu alongamento. Ela também afeta a reparação do DNA e é um inibidor potente da ribonucleotídeo redutase. A resistência pode ser provocada pelos mecanismos análogos aos que afetam a *fludarabina*, embora não tenha sido observada resistência cruzada. A *cladribina* é eficaz contra leucemia de célula pilosa, leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin. O fármaco é administrado em infusão contínua única. A *cladribina* se distribui pelo organismo, incluindo o LCS.

## E. 5-fluoruracila

A *5-fluoruracila* (*5-FU*), um análogo da pirimidina, tem um átomo estável de flúor no lugar de um átomo de hidrogênio na posição 5 do anel do uracilo. O flúor interfere na conversão do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, privando, assim, a célula de timidina, um dos precursores essenciais da síntese de DNA. A *5-FU* é empregada primariamente no tratamento de tumores sólidos de crescimento lento (p. ex., carcinomas colorretal, mamário, ovariano, pancreático e gástrico). Aplicada topicamente, a *5-FU* é eficaz também no tratamento de carcinomas de célula basal superficial.

1. **Mecanismo de ação:** A *5-FU* não tem atividade antineoplásica. Ela entra na célula por um sistema de transporte mediado por carregador e é convertida ao desoxinucleotídeo correspondente (monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina [5-FdUMP]) (Fig. 46.12), que compete com o monofosfato de desoxiuridina pela timidilato sintetase, inibindo, assim, a sua ação. A síntese de DNA diminui devido à falta de timidina, levando ao crescimento celular desequilibrado e à "morte por falta de timidina" das células em divisão rápida. (Nota: o *ácido folínico* é administrado com *5-FU*, pois a coenzima folato reduzida é necessária na inibição da timidilato sintetase. Por exemplo, hoje, o regime padrão para o câncer colorretal avançado é *irinotecano* + *5-FU/ácido folínico*.) A *5-FU* também é incorporada ao RNA, e níveis baixos foram detectados no DNA. Neste último caso, uma glicosilase excisa a *5-FU*, lesando o DNA. A *5-FU* produz o efeito anticâncer na fase S do ciclo celular.

2. **Resistência:** Encontra-se resistência quando as células perdem a capacidade de converter a *5-FU* na sua forma ativa (5-FdUMP) ou quando elas alteram ou aumentam os níveis de timidilato sintetase.

3. **Farmacocinética:** Devido à grave toxicidade ao TGI, a *5-FU* é administrada por via IV ou, no caso de câncer de pele, topicamente. O fármaco penetra bem em todos os tecidos, incluindo o SNC. A *5-FU* é rapidamente biotransformada no fígado, nos pulmões e nos rins. Eventualmente, ela é convertida a fluoro-β-alanina, que é eliminada na urina. A dose de *5-FU* precisa ser ajustada no caso de insuficiência hepática. Níveis elevados de di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) podem aumentar a taxa de catabolismo do *5-FU* e diminuir sua biodisponibilidade. Os níveis de DPD variam de indivíduo a indivíduo, podendo ter variação de até seis vezes na população geral. Pacientes com deficiência de DPD podem experimentar toxicidade grave, manifestada por pancitopenia, mucosite e diarreia com risco de vida. O conhecimento da atividade da DPD do paciente a ser tratado permite dosar mais apropriadamente a *5-FU*.

## F. Capecitabina

A *capecitabina* é um novo carbamato fluoropirimidina oral. Ela é usada no tratamento de câncer colorretal e de mama metastático. Após absorção,

booksmedicos.org

a *capecitabina*, que por si só não é tóxica, sofre uma série de reações enzimáticas, sendo a última a hidrólise a *5-FU*. Essa etapa é catalisada pela timidina fosforilase, uma enzima concentrada primariamente em tumores (Fig. 46.13). Assim, a atividade citotóxica da *capecitabina* é a mesma da *5-FU* e é tumor-específica. A enzima mais importante inibida pela *5-FU* (e, assim, pela *capecitabina*) é a timidilato sintetase. A *capecitabina* é bem absorvida após administração oral. Ela é extensamente biotransformada a *5-FU* e eventualmente biotransformada em fluoro-β-alanina. Os metabólitos são eliminados principalmente na urina.

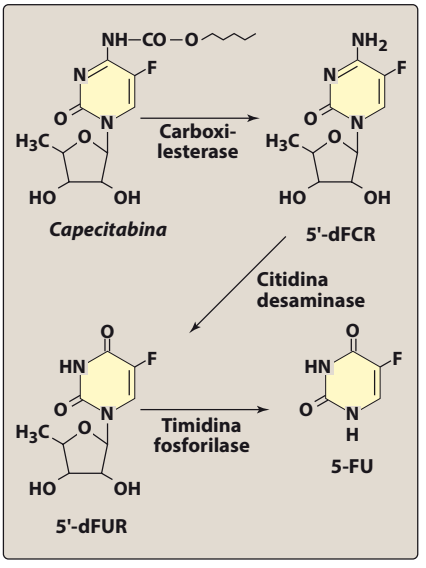



**Figura 46.13**
Via metabólica da *capecitabina* a *5-FU*.
5'-dFCR, 5'-desoxi-5-fluorocitidina; 5'-dFUR, 5'-desoxi-5-fluorouridina.

## G. Citarabina

A *citarabina* (*citosina arabinosídeo* ou *ara-C*) é um análogo da 2'-desoxicitidina, na qual o resíduo ribose natural é substituído por d-arabinose. A *citarabina* atua como antagonista da pirimidina. Seu principal uso clínico é contra a leucemia não linfocítica (mielogênica) aguda (AML). A *citarabina* entra na célula por processo mediado por transportadores e, como outros antagonistas da purina e da pirimidina, precisa ser fosforilada sequencialmente pela desoxicitidina cinase e outros nucleotídeos cinases, para formar o nucleotídeo (trifosfato de citocina arabinosídeo ou ara-CTP) e ser citotóxica. O ara-CTP é um inibidor eficaz da DNA-polimerase. O nucleotídeo também é incorporado ao DNA nuclear e pode terminar o alongamento da cadeia. Portanto, ele é específico da fase S (e, assim, ciclo-celular específico).

1. **Resistência:** A resistência para a *citarabina* pode resultar de um defeito no processo de transporte, uma alteração na atividade das enzimas fosforiladoras (especialmente a desoxicitidina cinase) ou um aumento na reserva do nucleotídeo dCTP natural. O aumento da desaminação da citarabina para uracil-arabinosídeo (ara-U) também pode causar resistência.

2. **Farmacocinética:** A *citarabina* não é eficaz quando administrada por via oral, devido à sua desaminação para ara-U, não citotóxico, pela citidina desaminase na mucosa intestinal e no fígado. Administrada por via IV, ela se distribui por todo o organismo, mas não penetra no SNC em quantidade suficiente. Por isso, ela pode ser injetada intratecalmente. Uma preparação lipossomal, que proporciona liberação lenta no LCS, está disponível. A *citarabina* sofre desaminação oxidativa extensa no organismo para ara-U – um metabólito farmacologicamente inativo. *Citarabina* e ara-U são excretados na urina.

## H. Azacitidina

*A azacitidina* é um nucleosídeo pirimidina análogo da citidina. Ela é usada no tratamento das síndromes mielodisplásticas e na AML. A *azacitidina* é ativada ao nucleotídeo metabólito trifosfato de azacitidina e incorporada no RNA, inibindo seu processamento e sua função. Ela é ciclo-celular específico na fase S. O mecanismo de resistência não está bem descrito.

## I. Gencitabina

A *gencitabina* é um análogo do nucleosídeo desoxicitidina. Ela é usada mais comumente contra o câncer de pâncreas e o câncer pulmonar de células não pequenas. A *gencitabina* é substrato da desoxicitidina cinase, que fosforila o fármaco a trifosfato de 2′-2′-difluorodesoxicitidina (Fig. 46.14). A resistência à *gencitabina* ocorre, provavelmente, devido à

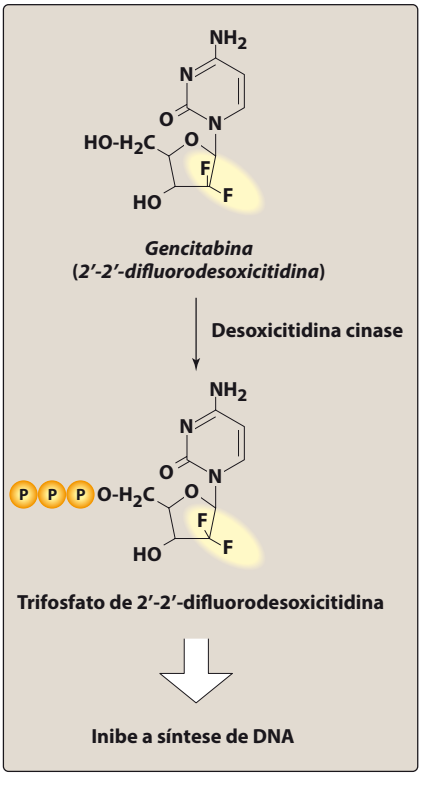



**Figura 46.14**
Mecanismo de ação da *gencitabina*.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Doxorrubicina*** | IV | Mielossupressão; N/V/D; mucosite, toxicidade cardíaca, alopecia, coloração vermelha da urina, fortes vesicantes | *Fenitoína, tratuzumabe* (cardiotoxicidade), *digoxina* | HC; testes de função renal e hepática, função cardíaca (ECHO ou MUGA); ajustar dosagem na insuficiência hepática | Doses acumulativas > 450 mg/m$^2$ Aumenta o risco de cardiotoxicidade; Vesicante! |
| ***Daunorrubicina*** | IV | | | | Doses acumulativas > 550 mg/m$^2$ Aumenta o risco de cardiotoxicidade; Vesicante! |
| ***Doxorrubicina lipossomal*** | IV | | | | Não é substituto da *doxorrubicina,* menos cardiotoxicidade |
| ***Epirrubicina*** | IV | | *Cimetidina* | | Doses acumulativas > 900 mg/m$^2$ Aumenta o risco de cardiotoxicidade; Vesicante! Menos N/V |
| ***Idarrubicina*** | IV | | | Como com outras antraciclinas, mais síndrome de lise de tumor | Doses acumulativas > 150 mg/m$^2$ Aumenta o risco de cardiotoxicidade; Vesicante! |
| ***Bleomicina*** | IV/SC/IM | Fibrose pulmonar, alopecia, reações cutâneas, hiperpigmentação das mãos, febre, calafrios, anafilaxia | Fenotiazínicos, *cisplatina* (renal), radiação (pulmonar) | Testes de função pulmonar (TFP); ajustar a dosagem em disfunções renais; anafilaxia | "Pulmão bleomicina" a fibrose pulmonar pode ser fatal. Suspender se houver sinal de disfunção pulmonar |

**Figura 46.15**

Resumo dos antimicrobianos antitumorais.
IV, intravenosa; SC, subcutânea; IM, intramuscular; N, náusea; V, êmese; D, diarreia; HC, hemograma completo.

incapacidade de convertê-la em nucleotídeo, por alteração na desoxicitidina cinase. Além disso, a célula tumoral pode produzir níveis elevados de desoxicitidinas endógenas que competem pela cinase, superando, assim, o bloqueio. A *gencitabina* é infundida por via IV. Ela é desaminada à difluorodesoxiuridina, que não é citotóxica, e excretada na urina.

## IV. ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos antineoplásicos (Fig. 46.15) devem sua ação citotóxica principalmente às suas interações com DNA, levando à desorganização da sua função. Além de se intercalar, a propriedade de inibir as topoisomerases (I e II) e produzir radicais livres também tem participação significativa no efeito citotóxico. Eles são ciclo-celular inespecíficos, mas a *bleomicina* é exceção.

### A. Antraciclinas: doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina e mitoxantrona

A *doxorrubicina* e a *daunorrubicina* são classificadas como antimicrobianos antraciclínicos. A *doxorrubicina* é o análogo hidroxilado da *daunorrubicina*. A *idarrubicina*, o análogo 4-desmetoxi da *daunorrubicina*, a *epirrubicina* e a *mitoxantrona* também estão disponíveis. As aplicações desses fármacos diferem, apesar das similaridades de estrutura e aparentemente do mecanismo de ação. A *doxorrubicina* é um dos mais importantes e mais usados fármacos anticâncer. Ela é usada em combinação com outros fármacos para o tratamento de sarcomas e uma variedade de carcinomas, incluindo de mama e de pulmão, bem como para o tratamento da leucemia linfocítica aguda e de linfomas. A *daunorrubicina*

booksmedicos.org

e a *idarrubicina* são usadas no tratamento de leucemias agudas, e a *mitoxantrona* é usada contra o câncer de próstata.

1. **Mecanismo de ação:** A *doxorrubicina* e outras antraciclinas induzem a citotoxicidade por meio de vários mecanismos diferentes. Por exemplo, os radicais livres derivados da *doxorrubicina* podem causar peroxidação dos lipídeos de membrana, ruptura das fitas de DNA e oxidação direta de bases púricas e pirimídicas, tióis e aminas (Fig. 46.16).

2. **Farmacocinética:** Todos esses fármacos precisam ser administrados por via IV, pois são inativados no TGI. O extravasamento é um sério problema, já que pode causar necrose tissular. Os antimicrobianos antraciclínicos se ligam às proteínas plasmáticas, bem como a outros componentes tissulares, onde são amplamente distribuídos. Eles não penetram a barreira hematencefálica nem os testículos. Esses fármacos sofrem extensa biotransformação hepática, e é preciso ajustar a dosagem em pacientes com função hepática insuficiente. A via biliar é a principal rota de eliminação. Ocorre alguma excreção renal, mas em geral não é necessário ajustar a dosagem na disfunção renal. Devido à coloração vermelho-escuro dos antraciclínicos, as veias podem se tornar visíveis ao redor do local de infusão, e a urina também pode corar de vermelho.

3. **Efeitos adversos:** O efeito adverso mais grave é a cardiotoxicidade dose-dependente e irreversível, resultante da geração de radicais livres e da peroxidação de lipídeos. Ela é mais comum com a *daunorrubicina* e com a *doxorrubicina* do que com a *idarrubicina* e a *epirrubicina*. A adição de *trastuzumabe* aos protocolos com *doxorrubicina* ou *epirrubicina* aumenta a insuficiência cardíaca congestiva. Há algum sucesso na proteção contra a cardiotoxicidade pela *doxorrubicina* com o quelante de ferro *dexrazona*. A *doxorrubicina* encapsulada em lipossomos é relatada como menos cardiotóxica do que a formulação habitual.

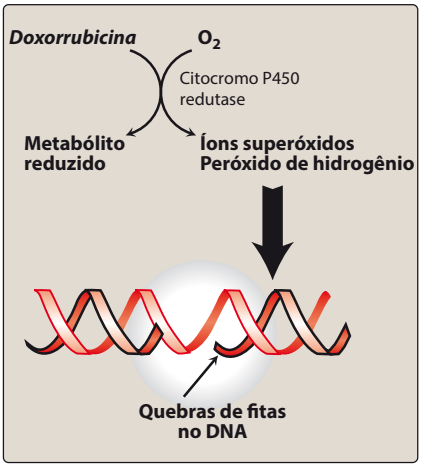



**Figura 46.16**

A *doxorrubicina* interage com o oxigênio molecular, produzindo íons superóxido e peróxido de hidrogênio, que causam quebra em fitas simples de DNA.

## B. Bleomicina

A *bleomicina* é uma mistura de diversos glicopeptídeos queladores de cobre e, como os antimicrobianos antraciclínicos, causa cisão do DNA por um processo oxidativo. A *bleomicina* é ciclo-celular específica e faz as células se acumularem na fase $G_2$. Ela é usada principalmente no tratamento de câncer nos testículos e de linfomas de Hodgkin.

1. **Mecanismo de ação:** O complexo DNA-*bleomicina*-$Fe^{2+}$ parece sofrer oxidação à *bleomicina*-$Fe^{3+}$. Os elétrons liberados reagem com o oxigênio para formar radicais superóxido ou hidroxilas, que, por sua vez, atacam as ligações fosfodiéster do DNA, resultando em quebra das fitas e aberrações cromossomais (Fig. 46.17).

2. **Resistência:** Embora o mecanismo de resistência não tenha sido elucidado, foram implicados o aumento dos níveis de bleomicina hidrolase (ou desaminase), glutationa-S-transferase e, possivelmente, o aumento do efluxo da bleomicina. A reparação do DNA também pode contribuir.

3. **Farmacocinética:** A *bleomicina* é administrada por várias vias. A enzima inativadora de *bleomicina* (uma hidrolase) é elevada em inúmeros tecidos (p. ex., fígado e baço), mas é baixa nos pulmões e ausente na pele (responsável pela toxicidade da *bleomicina*

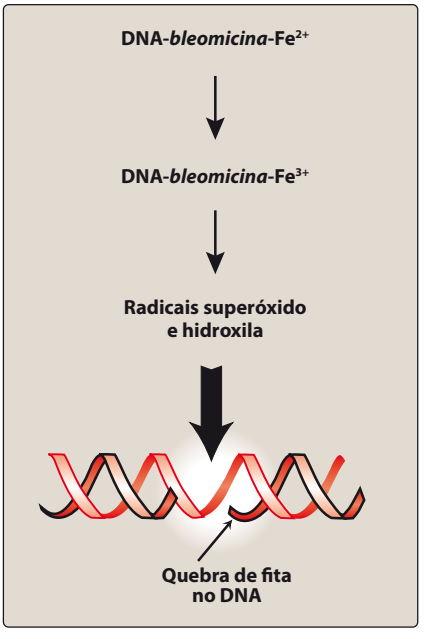



**Figura 46.17**

A *bleomicina* causa quebras no DNA por um processo oxidativo.

booksmedicos.org

nesses tecidos). A maior parte do fármaco é excretada, inalterada, na urina, e é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal.

4. **Efeitos adversos:** Reações mucocutâneas e alopecia são comuns. Alterações hipertróficas da pele e hiperpigmentação das mãos são prevalentes. Há elevada incidência de febre e calafrios, e baixa incidência de reações anafiláticas graves. A toxicidade pulmonar é o efeito adverso mais grave, evoluindo de estertores, tosse e infiltrados até fibrose potencialmente fatal. A fibrose pulmonar causada pela *bleomicina* é denominada frequentemente "pulmão bleomicina". A *bleomicina* provoca raras mielossupressões.

## V. ALQUILANTES

Fármacos alquilantes (Fig. 46.18) exercem seu efeito citotóxico ligando-se covalentemente ao grupo nucleofílico de vários constituintes celulares. A alquilação do DNA é provavelmente a reação citotóxica crucial, que é letal às

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Ciclofosfamida*** | IV/VO | Mielossupressão, cistite hemorrágica, N/V/D, alopecia, amenorreia, tumores secundários | *Fenobarbital, fenitoína* (CYP450); *digoxina.* Anticoagulantes | Análise de urina, HC, função renal e hepática | Boa hidratação para prevenir toxicidade vesical (mesna com dosagens altas) |
| ***Ifosfamida*** | IV | Mielossupressão, cistite hemorrágica, N/V, neurotoxicidade, alopecia, amenorreia | *Fenobarbital, fenitoína* (CYP450); *cimetidina, alopurinol, varfarina* | Análise de urina; neurotoxicidade | Usar mesna e hidratação para prevenir toxicidade renal |
| ***Carmustina (BCNU)*** | IV | Mielossupressão, N/V, rubor facial, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, impotência, infertilidade | *Cimetidina, anfotericina B, digoxina, fenitoína* | HC; TFPs; função renal e hepática | Também disponível como *wafer* implantável (cérebro) |
| ***Lomustina (CCNU)*** | VO | Mielossupressão, N/V, toxicidade pulmonar, impotência, infertilidade, neurotoxicidade | *Cimetidina,* álcool | HC; TFPs; função renal e hepática | Administrar em jejum |
| ***Dacarbazina*** | IV | Mielossupressão, N/V, síndrome tipo gripe, toxicidade ao SNC, hepatotoxicidade e fotossensibilidade | *Fenobarbital, fenitoína* (CYP450); | HC; função renal e hepática | Vesicante |
| ***Temozolomida*** | VO | N/V, mielossupressão, cefaleia, fadiga, fotossensibilidade | | HC; função renal e hepática | Requer profilaxia PCP* |
| ***Melfalano*** | IV/VO | Mielossupressão, N/V/D, mucosite, hipersensibilidade (IV) | *Cimetidina,* esteroides, *ciclosporina* | HC; função renal e hepática; ajustar dosagem na disfunção renal | Tomar em jejum |
| ***Clorambucila*** | VO | Mielossupressão, urticária, fibrose pulmonar, hepatotoxicidade | *Fenobarbital, fenitoína* (CYP450); | HC; função renal e hepática; ácido úrico | Tomar com alimento |
| ***Bussulfano*** | IV | Mielossupressão, N/V/D, mucosite, urticária, fibrose pulmonar, hepatotoxicidade | *Paracetamol, itraconazol, fenitoína* | HC, sintomas pulmonares, teste de função renal e hepática | "Pulmão bussulfano" |

**Figura 46.18**

Resumo dos alquilantes.

IV, intravenosa; VO, via oral; N, náuseas; V, êmese; D, diarreia; HC, hemograma completo; TFPs, testes de função pulmonar; *PCP, pneumonia por pneumocystis.

booksmedicos.org

células tumorais. Os alquilantes não diferenciam células em repouso e celúlas que estão ciclando, mesmo sendo mais tóxico para as que estão em divisão rápida. Eles são usados em associação com outros fármacos para combater uma ampla variedade de cânceres linfáticos e sólidos. Além de serem tóxicos, todos são mutagênicos e carcinogênicos e podem levar a um segundo câncer, como leucemia aguda.

## A. Ciclofosfamida e ifosfamida

Esses fármacos são muito relacionados com os agentes mostardas e compartilham a maioria dos mecanismos primários e das toxicidades. Eles são citotóxicos somente depois de gerar suas espécies alquilantes, produzidas por hidroxilação pelo CYP450. Eles apresentam um amplo espectro clínico, sendo usados isoladamente ou como parte de um regime no tratamento de ampla variedade de doenças neoplásicas, como o linfoma não Hodgkin, o sarcoma e o câncer de mama.

1. **Mecanismo de ação:** A *ciclofosfamida* é o alquilante mais comumente usado. *Ciclofosfamida* e *ifosfamida* são biotransformados a intermediários hidroxilados, principalmente no fígado, pelo sistema CYP450 (Fig. 46.19). Esse intermediário é hidrolisado, formando os compostos ativos, mostarda fosforamida e acroleína. A reação da mostarda fosforamida com o DNA é considerada a etapa citotóxica. O fármaco original e seus metabólitos são excretados, primariamente, na urina.

2. **Farmacocinética:** A *ciclofosfamida* está disponível em preparações orais ou IV; a *ifosfamida*, apenas em IV. A *ciclofosfamida* é biotransformada no fígado a metabólitos ativos e inativos. Quantidades mínimas são excretadas, inalteradas, na urina. A *ifosfamida* é biotransformada primariamente pelas isoenzimas CYP3A4 e 2B6. Ela é excretada, principalmente, pelos rins.

3. **Resistência:** A resistência resulta de aumento do reparo do DNA, diminuição da permeabilidade ao fármaco ou reação com tióis (p. ex., glutationa). Resistência cruzada não ocorre sempre.

4. **Efeitos adversos:** A toxicidade singular de ambos os fármacos é a cistite hemorrágica, que pode levar à fibrose da bexiga. A toxicidade vesical é atribuída à acroleína presente na urina, no caso da *ciclofosfamida*, e a metabólitos tóxicos, no caso da *ifosfamida*. Hidratação adequada, bem como injeção IV de mesna (2-mercaptoetano sulfonato sódico, que neutraliza os metabólitos tóxicos, pode minimizar o problema). Incidência bem maior de neurotoxicidade foi observada em pacientes tratados com doses elevadas de *ifosfamida*, provavelmente devido ao metabólito cloroacetaldeído.

## B. Nitrossoureias

*Carmustina* e *lomustina* são nitrossoureias intimamente relacionadas. Por entrarem no SNC, as nitrossoureias são empregadas primariamente no tratamento de tumores cerebrais.

1. **Mecanismo de ação:** As nitrossoureias exercem efeitos citotóxicos por alquilação, que inibe a replicação e, eventualmente, a síntese de RNA e proteínas. Embora elas alquilem o DNA de células em repouso, a citotoxicidade é expressa primariamente nas células que estão se dividindo ativamente. Por isso, as células que estão em repouso podem escapar da morte se ocorrer o reparo

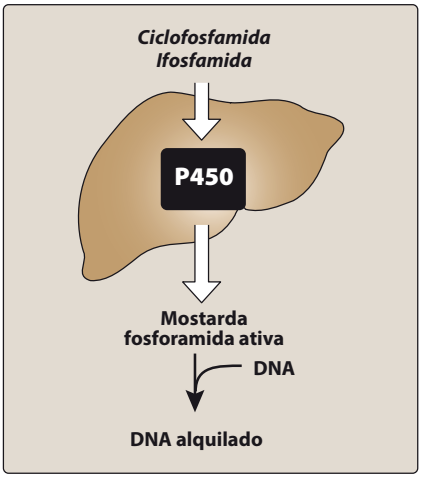



**Figura 46.19**
Ativação da *ciclofosfamida* e da *ifosfamida* pelo CYP450 hepático.

booksmedicos.org

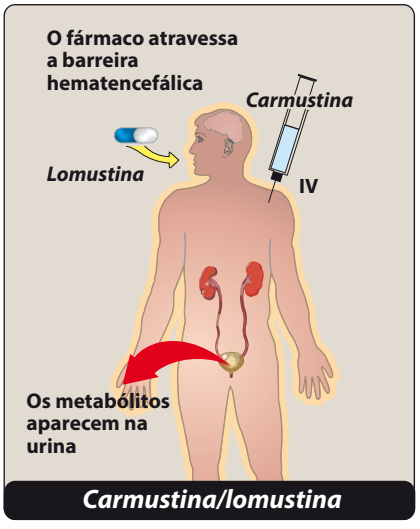



**Figura 46.20**

Administração e destino da *carmustina* e da *lomustina*.
IV, intravenosa.

do DNA. As nitrossoureias também inibem vários processos enzimáticos-chave por carbamoilação de aminoácidos em proteínas das células-alvo.

2. **Farmacocinética:** Apesar das semelhanças entre as estruturas, a *carmustina* é administrada por via IV e como implante quimioterápico *wafer*, ao passo que a *lomustina* é dada por via oral. Devido às suas lipossolubilidades, elas se distribuem amplamente no organismo, mas sua propriedade mais notável é a capacidade de penetração fácil no SNC. Os fármacos sofrem extensa biotransformação. A *lomustina* é biotransformada em produtos ativos. O rim é a via excretora principal para as nitrossoureias (Fig. 46.20).

## C. Dacarbazina

A *dacarbazina* é um fármaco alquilante que precisa ser biotransformado em metabólito ativo, metiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC). Esse metabólito é responsável pela atividade alquilante, formando íons metilcarbono que podem atacar grupos nucleofílicos na molécula de DNA. Assim, de modo similar a outros alquilantes, a ação citotóxica da *dacarbazina* é atribuída à capacidade do seu metabólito de metilar o DNA na posição $O^6$ da guanina. A *dacarbazina* é usada no tratamento do melanoma e do linfoma de Hodgkin.

## D. Temozolomida

O tratamento de tumores no cérebro é particularmente difícil. A *temozolomida*, um fármaco triazeno, foi aprovada para uso contra glioblastomas e astrocitomas anaplásticos. Ela também é usada em melanoma metastático. A *temozolomida* é relacionada à *dacarbazina*, pois ambas precisam ser biotransformadas em metabólito ativo, o MTIC, que provavelmente é o responsável pela metilação do DNA na posição 6 da guanina. Diferentemente da *dacarbazina*, a *temozolomida* não requer o sistema CYP450 para a transformação metabólica, mas sofre transformação química no pH fisiológico normal. A *temozolomida* também tem a propriedade de inibir a enzima de reparo, a $O^6$-guanina-DNA-alquiltransferase. A *temozolomida* difere da *dacarbazina* por atravessar a barreira hematencefálica. A *temozolomida* é administrada por vias IV ou oral e tem excelente biodisponibilidade após administração oral. Ela é excretada, junto com os metabólitos, na urina (Fig. 46.21).

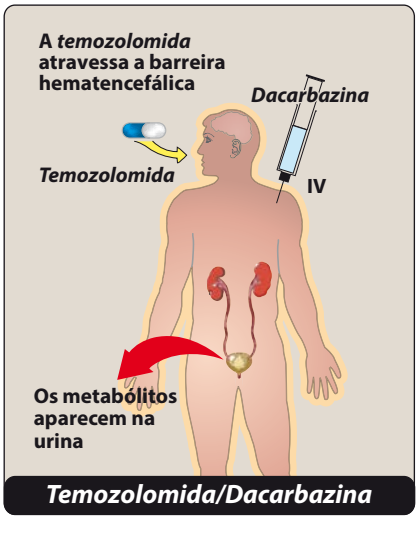



**Figura 46.21**

Administração e destino da *temozolomida/dacarbazina*.

## E. Outros alquilantes

A *mecloretamina* foi desenvolvida como um vesicante (mostarda nitrogenada) durante a Primeira Guerra Mundial. Sua capacidade de produzir linfocitopenia levou ao uso em cânceres linfáticos. O *melfalano*, um derivado fenilalanina da mostarda nitrogenada, é usado no tratamento de mieloma múltiplo. Ele é um alquilante bifuncional que pode ser dado por via oral; apesar disso, a concentração plasmática difere de paciente a paciente devido à variação na absorção intestinal e na biotransformação. A dosagem do *melfalano* deve ser ajustada cuidadosamente, com monitoramento da quantidade de plaquetas e leucócitos. *Clorambucila* é outro fármaco alquilante bifuncional usado no tratamento da leucemia linfocítica crônica. O *melfalano* e a *clorambucila* causam toxicidade hematológica moderada e distúrbios no TGI. O *bussulfano* é outro fármaco de uso oral eficaz contra a leucemia granulocítica crônica. Em pacientes idosos, o *bussulfano* pode causar fibrose pulmonar ("pulmão

booksmedicos.org

bussulfano"). Como outros alquilantes, todos esses fármacos são leucemogênicos.

## VI. INIBIDORES DE MICROTÚBULOS

O fuso mitótico é parte de um esqueleto intracelular maior (citoesqueleto), essencial para o movimento de estruturas presentes no citoplasma de todas as células eucarióticas. O fuso mitótico consiste em cromatina mais um sistema de microtúbulos composto da proteína tubulina. O feixe mitótico é essencial para a partição por igual do DNA nas duas células-filhas que são formadas quando uma célula eucariótica se divide. Várias substâncias derivadas de plantas usadas como fármacos antineoplásicos desorganizam esse processo, afetando o equilíbrio entre as formas polimerizadas e despolimerizadas dos microtúbulos e causando citotoxicidade. Os inibidores de microtúbulos estão resumidos na Figura 46.22.

### A. Vincristina e vimblastina

*A vincristina* (*VX*) e a *vimblastina* (*VBL*) são compostos estruturalmente relacionados derivados da planta *Vinca rósea* (vinca ou pervinca). Por isso, elas são referidas como alcaloides da vinca. Um fármaco menos neurotóxico é a *vinorelbina* (*VRB*). Embora os alcaloides da vinca sejam estruturalmente similares, suas indicações terapêuticas são diferentes. Em geral, eles são administrados com outros fármacos. A *VX* é usada no tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças, no tumor de Wilms, no sarcoma de tecido mole de Ewing, nos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, bem como em outras neoplasias de proliferação rápida. (Nota: a *VX* [com o antigo nome comercial, oncovin] é o "O" no regime R-CHOP, contra o linfoma. Devido à supressão óssea relativamente leve, a *VX* é usada em inúmeros outros protocolos.) A *VBL* é administrada com *bleomicina* e *cisplatina* contra o carcinoma metastático testicular. Ela também é usada no tratamento de linfomas sistêmicos Hodgkin e não Hodgkin. A *VRB* é útil contra o câncer pulmonar de célula não pequena, seja como fármaco único ou com *cisplatina*.

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Vincristina*** | IV | Neurotoxicidade, constipação | *Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina,* antifúngico azóis | HC, função hepática, neuropatia periférica | Vesicantes, administração IT pode resultar em morte |
| ***Vimblastina*** | IV | Mielossupressão, neurotoxicidade | | HC, função hepática | |
| ***Vinorelbina*** | IV | Granulocitopenia | | | |
| ***Paclitaxel*** | IV | Neutropenia, neurotoxicidade, alopecia, N/V | *Repaglinida, genfibrozila, rifampicina* (CYP2C8) | HC, função hepática, neuropatia periférica | Reações de hipersensibilidade (dispneia, urticária, hipotensão), requer pré-medicação |
| ***Docetaxel*** | IV | Neutropenia, neurotoxicidade, retenção de líquidos, alopecia, N/V/D | *Cetoconazol, ritonavir* (CYP3A4) | | |

**Figura 46.22**

Resumo dos inibidores de microtúbulos.
IV, intravenosa; IT, intratecal; N, náuseas; V, êmese; D, diarreia; HC, hemograma completo.

booksmedicos.org

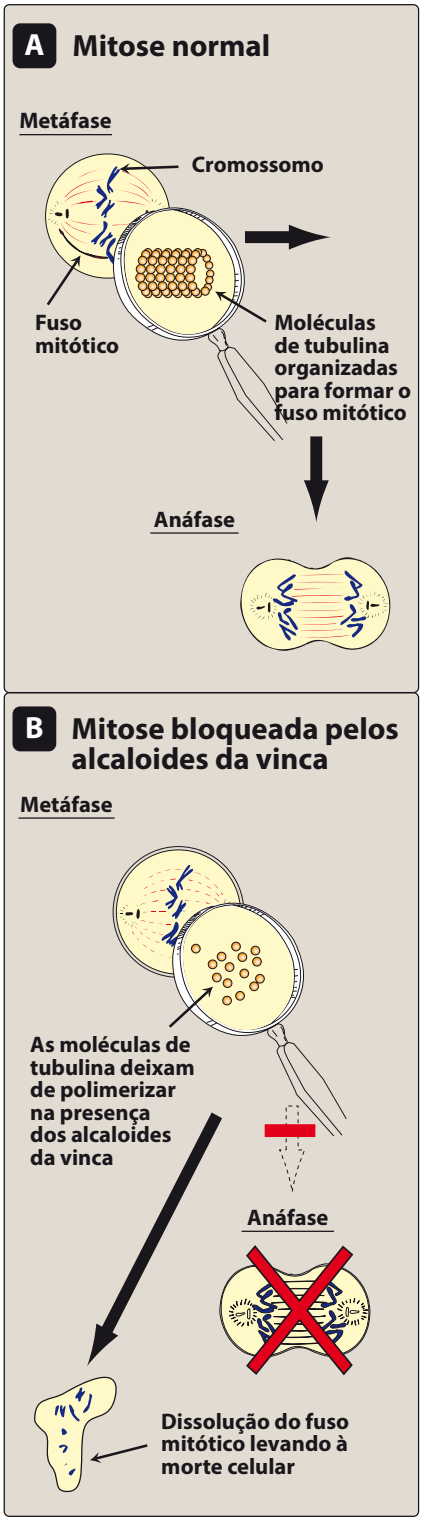



**Figura 46.23**

Mecanismo de ação dos inibidores de microtúbulos.

1. **Mecanismo de ação:** *VX*, *VRB* e *VBL* são ciclo-celular específicos e fase-específicos, pois bloqueiam a mitose na metáfase (fase M). Sua ligação à proteína microtubular, a tubulina, bloqueia a possibilidade de a tubulina polimerizar para formar microtúbulos. Em vez disso, formam-se aglutinados paracristalinos consistindo de dímeros de tubulina e alcaloide. O fuso formado não é funcional, paralisa na metáfase e impede a segregação dos cromossomos e a proliferação celular (Fig. 46.23).

2. **Farmacocinética:** A injeção IV desses fármacos leva a efeitos citotóxicos rápidos e à destruição celular. Isso, por sua vez, pode causar hiperuricemia, devido à oxidação de purinas liberadas das moléculas de DNA fragmentadas. Os alcaloides da vinca se concentram e são biotransformados no fígado pela via CYP450 e eliminados na bile e nas fezes. As dosagens precisam ser ajustadas em pacientes com função hepática comprometida ou obstrução biliar.

3. **Efeitos adversos:** a *VX* e a *VBL* têm certas toxicidades em comum, como flebites e celulites – se o fármaco extravasa durante a injeção –, náusea, êmese, diarreia e alopecia. Contudo, os efeitos adversos de *VX* e *VBL* não são idênticos. A *VBL* é uma mielossupressora mais potente do que a *VX*, e a neuropatia periférica (parestesias, perda de reflexos, falta de tônus para manter o pé na posição e ataxia) está associada à *VX*. Constipação é observada mais frequentemente com o uso de *VX*. Esses fármacos não devem ser administrados por via intratecal; esse erro potencial pode resultar em morte. Devem ser adotadas precauções especiais no local de administração.

## B. Paclitaxel e docetaxel

O *paclitaxel* foi o primeiro membro da família dos taxanos a ser usado na quimioterapia do câncer. Agora um *paclitaxel* semissintético está disponível por modificação química de um precursor encontrado nos espinhos de espécies de ciprestes do Pacífico. Também está disponível uma forma ligada à albumina. A substituição de uma cadeia lateral resultou no *docetaxel*, que é o mais potente dos dois fármacos. O *paclitaxel* tem boa atividade contra o câncer ovariano avançado e contra metástases do câncer de mama. Resultados favoráveis foram obtidos no câncer pulmonar de células não pequenas quando o *paclitaxel* é administrado com *cisplatina*. O *docetaxel* é usado comumente nos cânceres de próstata, mama, GI e pulmonar de células não pequenas.

1. **Mecanismo de ação:** Os dois fármacos são ativos na fase $G_2$/M do ciclo celular, mas, ao contrário dos alcaloides da vinca, eles promovem a polimerização e a estabilização do polímero em vez de desmontá-lo, levando ao acúmulo de microtúbulos (Fig. 46.24). Os microtúbulos formados, excessivamente estáveis, não são funcionais, e não ocorre desagregação dos cromossomos. Isso resulta na morte da célula.

2. **Farmacocinética:** Esses fármacos sofrem biotransformação hepática pelo sistema CYP450 e são excretados pelo sistema biliar. Não é necessário ajuste de dosagem em pacientes com insuficiência renal, mas esta deve ser reduzida em pacientes com disfunção hepática.

3. **Efeitos adversos:** A toxicidade do *paclitaxel* e do *docetaxel* limitante da dosagem é a neutropenia. Ocorre alopecia, mas êmese e

booksmedicos.org

diarreia são incomuns. (Nota: devido às graves reações de hipersensibilidade [incluindo dispneia, urticária e hipotensão], pacientes que devem ser tratados com *paclitaxel* são pré-medicados com *dexametasona* e *difenidramina*, bem como com um bloqueador $H_2$.)

## VII. HORMÔNIOS ESTEROIDES E SEUS ANTAGONISTAS

Os tumores sensíveis aos hormônios esteroides podem ser 1) hormônio-responsivos (o tumor regride pelo tratamento com um hormônio específico); 2) hormônio-dependentes (o tumor regride com a remoção do estímulo hormonal); ou 3) ambos. A remoção do estímulo hormonal de tumores hormônio-dependentes pode ser feita por cirurgia (p. ex., no caso de orquiectomia – remoção cirúrgica de um ou ambos os testículos – para pacientes com câncer de próstata avançado) ou por fármacos (p. ex., no câncer de mama, para o qual é usado tratamento com o antiestrogênio *tamoxifeno* para evitar a estimulação estrogênica das células cancerosas mamárias) (Fig. 46.25). Para que o hormônio esteroide influencie a célula, ela precisa ter receptores intracelulares (citosólicos) específicos para esse hormônio (Fig. 46.26A).

### A. Prednisona

A *prednisona* é um corticosteroide anti-inflamatório potente, sintético e com menor atividade mineralocorticoide do que o *cortisol* (ver Capítulo 27). (Nota: em dosagens elevadas, o *cortisol* é linfocitolítico e causa hiperuricemia, devido à destruição dos linfócitos.) A *prednisona* é usada primariamente para induzir remissão em pacientes com leucemia linfocítica aguda e no tratamento dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. A *prednisona* é facilmente absorvida por via oral. Como outros glicocorticoides, ela se liga à albumina plasmática e à transcortina. A *prednisona* por si só é inativa e precisa ser 11-β-hidroxilada em *prednisolona*, no fígado. A *prednisolona* é o fármaco ativo. Esse esteroide então se liga ao receptor que inicia a produção de proteínas específicas (Fig. 46.26A). A prednisolona é glicuronizada e excretada na urina junto com a prednisona.

### B. Tamoxifeno

O *tamoxifeno* é um antagonista do estrogênio com alguma atividade estrogênica, sendo classificado como modulador seletivo do receptor de estrogênio (MSRE). Ele é a primeira escolha no tratamento de câncer de mama receptor de estrogênio positivo. Ele também tem uso profilático na redução da ocorrência de câncer de mama em mulheres com risco elevado. Contudo, devido à possível estimulação de lesões pré-malignas, por sua propriedade estrogênica, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento.

1. **Mecanismo de ação:** O *tamoxifeno* se liga aos receptores estrogênicos no tecido mamário, mas o complexo é incapaz de se translocar ao núcleo para iniciar a transcrição. Isto é, o complexo falha ao induzir genes responsivos ao estrogênio, e não ocorre síntese de RNA (Fig. 46.26B). O resultado é um esgotamento dos receptores de estrogênio (dessensibilização), e os efeitos de promoção do crescimento do hormônio natural e de outros fatores de crescimento são suprimidos. (Nota: o estrogênio compete com o *tamoxifeno*.

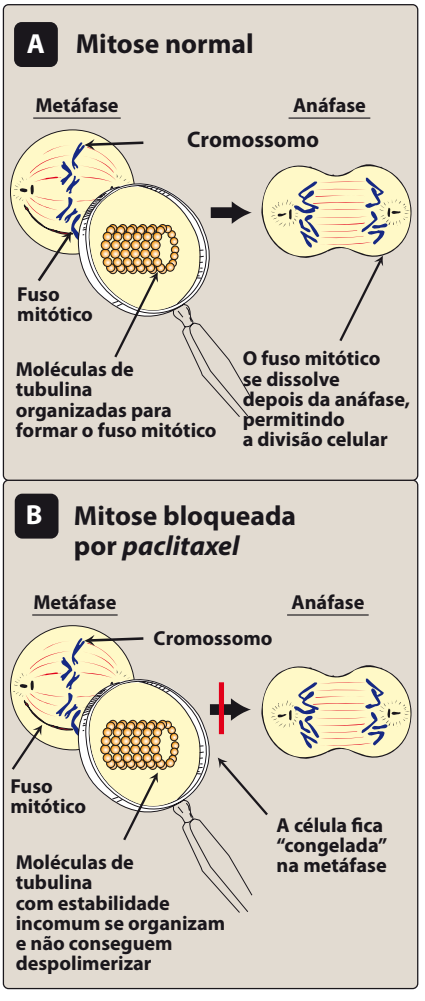



**Figura 46.24**

O *paclitaxel* estabiliza os microtúbulos, tornando-os não funcionais.

booksmedicos.org

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Prednisona*** | VO | Hiperglicemia, infecções, úlceras, pancreatite, alterações de humor, formação de catarata, osteoporose | | Glicemia, HC | Administrar com alimento |
| ***Tamoxifeno*** | VO | Fogachos, N, V, sangramento vaginal, hipercalcemia, tromboembolismo | *Varfarina, rifampicina* | Sangramento vaginal, novos nódulos nas mamas | Pode causar câncer endometrial |
| ***Anastrozol* e *letrozol*** | VO | Fogachos, N, dor articular, eventos cardíacos isquêmicos, osteoporose | Produtos contendo estrogênio | Teste de função hepática, monitorar densidade mineral óssea, monitorar colesterol | Contraindicado em mulheres na pré-menopausa e gestantes |
| ***Leuprolida, goserrelina, triptorrelina*** | Depósito, SC, IM | Surtos tumorais, fogachos, astenia, ginecomastia | | monitorar densidade mineral óssea, testosterona sérica, PSA | |
| ***Flutamida, nilutamida, bicalutamida*** | VO | Fogachos, N, ginecomastia, dor, constipação | *Varfarina* | Teste de função hepática, PSA | Associado com agonistas LHRH ou castração cirúrgica |

**Figura 46.25**

Resumo dos hormônios esteroides e seus antagonistas.
VO, via oral; N, náuseas; V, êmese; HC, hemograma completo; SC, subcutânea; IM, intramuscular; PSA, antígeno prostático específico.

Por isso, na mulher que está na pré-menopausa, o fármaco é usado com um análogo do hormônio liberador de gonadotropina [GnRH, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*], como a *leuprolida*, que diminui os níveis de estrogênio.)

2. **Farmacocinética:** O *tamoxifeno* é eficaz por administração oral. Ele é parcialmente biotransformado no fígado. Alguns metabólitos possuem atividade antagonista, e outros têm atividade agonista. O fármaco original e seus metabólitos são excretados predominantemente pela bile, nas fezes. O *tamoxifeno* é um inibidor da CYP3A4 e da glicoproteína P.

3. **Efeitos adversos:** Os efeitos adversos causados pelo *tamoxifeno* incluem fogachos, náusea, êmese, urticária, sangramento vaginal e corrimento (devido à atividade estrogênica do fármaco e a alguns dos seus metabólitos). Pode ocorrer hipercalcemia, exigindo a interrupção do fármaco. O *tamoxifeno* pode também levar ao aumento da dor se houver metástases do tumor nos ossos. Ele tem o potencial de causar câncer endometrial. Outras toxicidades incluem tromboembolismo e efeitos na visão. (Nota: devido ao perfil de efeitos adversos mais favoráveis, os inibidores da aromatase estão causando grande impacto no tratamento do câncer de mama.)

### C. Fulvestranto e raloxifeno

*Fulvestranto* e *raloxifeno* são dois fármacos que interagem com o receptor do estrogênio e previnem alguns dos seus efeitos. O *fulvestranto* é um antagonista do receptor de estrogênio administrado por injeção IM em pacientes com câncer de mama metastático receptor de hormônio positivo. Esse fármaco se fixa ao receptor de estrogênio e o dessensibiliza, nos tumores e em outros alvos. O *raloxifeno* é um MSRE dado

booksmedicos.org

por via oral e atua bloqueando os efeitos do estrogênio no útero e nas mamas, enquanto promove os efeitos nos ossos, inibindo a reabsorção. Esse fármaco reduz o risco do câncer de mama invasivo receptor de estrogênio positivo em mulheres na pós-menopausa. Esses fármacos causam fogachos, artralgia e mialgia.

## D. Inibidores da aromatase

A reação da aromatase é responsável pela síntese extrassuprarrenal do estrogênio, a partir da androstenediona, que ocorre nos tecidos hepático, adiposo, muscular, cutâneo e mamário, incluindo os tumores de mama. A aromatização periférica é uma fonte importante de estrogênio na mulher após a menopausa. Os inibidores da aromatase diminuem a produção de estrogênio nessas mulheres.

1. **Anastrozol e letrozol:** Os inibidores da aromatase imidazólicos, como *anastrozol* e *letrozol*, são inibidores da aromatase não esteroidais. Eles não predispõem os pacientes ao câncer endometrial e são isentos dos efeitos androgênicos que ocorrem com os inibidores da aromatase esteroides, como a *aminoglutetimida*. Embora nos EUA o *anastrozol* e o *letrozol* sejam considerados fármacos de segunda escolha, depois do *tamoxifeno*, contra o câncer de mama hormônio-dependente, em outros países eles se tornaram fármacos de primeira escolha para o tratamento de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Eles são eficazes por via oral e causam supressão quase total da síntese de estrogênio. Os dois são extensamente biotransformados no fígado, e os metabólitos, junto aos fármacos originais, são excretados, primariamente, na urina.

2. **Exemestano:** O *exemestano* é um esteroide inibidor irreversível da aromatase, bem absorvido por via oral e amplamente distribuído. A biotransformação hepática ocorre pela isoenzima CYP3A4. Devido à excreção urinária dos metabólitos, as dosagens devem ser ajustadas nos pacientes com insuficiência renal. Seus efeitos tóxicos principais são náuseas, fadiga e fogachos. Alopecia e dermatite também foram observadas.

## E. Progestinas

O *acetato de megestrol* é a progestina mais usada no tratamento de neoplasias metastáticas endometriais e de mama responsivas a hormônio. Ele é ativo por via oral. Outros fármacos são comparados a ele, em geral, mas os inibidores da aromatase o estão substituindo no tratamento.

## F. Leuprolida, goserrelina e triptorrelina

O GnRH normalmente é secretado pelo hipotálamo e estimula a hipófise anterior a secretar os hormônios gonadotrópicos 1) hormônio luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*), o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos; e 2) hormônio folículo-estimulante (FSH, do inglês *follicle-stimulating hormone*), que estimula a secreção de estrogênios. *Leuprolida*, *goserrelina* e *triptorrelina* são análogos sintéticos do GnRH. Como análogos do GnRH, eles ocupam o receptor GnRH na hipófise, o que leva à sua dessensibilização e, consequentemente, à inibição da liberação de FSH e LH. Assim, diminui a síntese de androgênios e estrogênios (Fig. 46.27). No câncer prostático, a resposta à *leuprolida* é equivalente à da orquiectomia, com regressão do tumor e

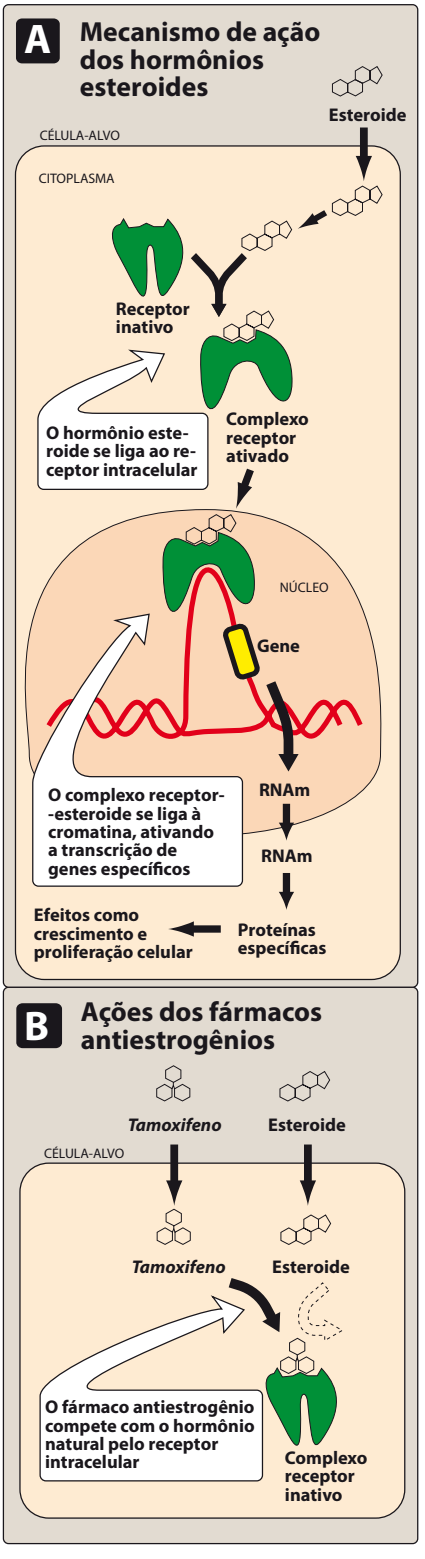



**Figura 46.26**

Ação dos hormônios esteroides e fármacos antiestrogênios.
RNAm, RNA mensageiro.

booksmedicos.org

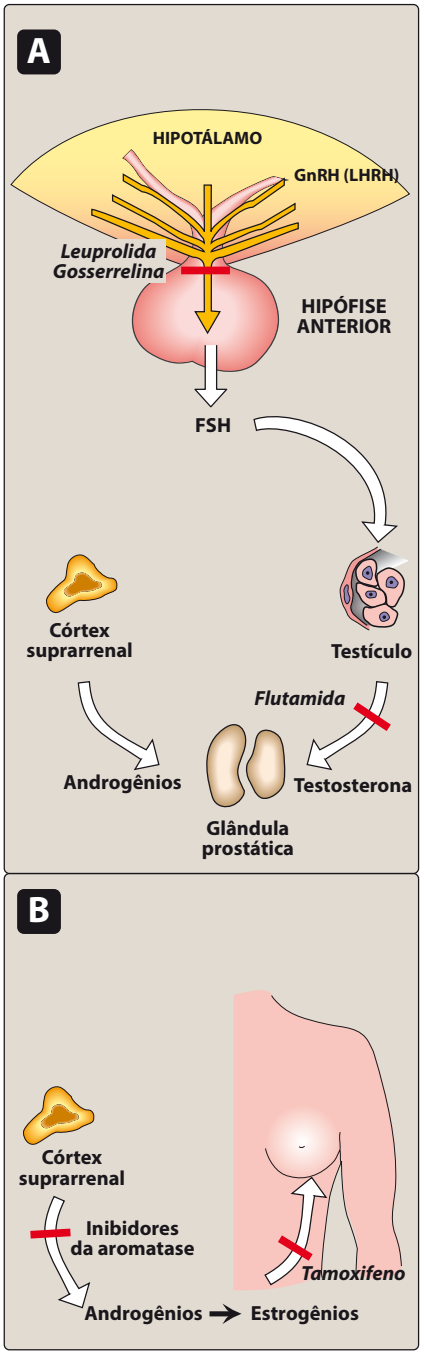



**Figura 46.27**

Efeitos de alguns fármacos anticâncer no sistema endócrino. **A.** No tratamento contra o câncer prostático. **B.** No tratamento contra o câncer de mama pós-menopausa.
FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH (LHRH), hormônio liberador de gonadotropina (hormônio liberador de hormônio luteinizante).

alívio da dor óssea. Esses fármacos têm algum benefício na mulher na pré-menopausa com câncer de mama avançado e substituíram amplamente os estrogênios no tratamento do câncer de próstata. A *leuprolida* está disponível como 1) implante intradermal de liberação lenta; 2) injeção de depósito subcutâneo; e 3) injeção de depósito IM para tratar carcinoma metastático de próstata. O *acetato de goserrelina* é um implante subcutâneo, e o *pamoato de triptorrelina* é injetado por via IM. Os níveis de androgênios podem aumentar inicialmente, mas depois caem aos níveis de castração. Os efeitos adversos desses fármacos, incluindo impotência, fogachos e fulgor tumoral, são mínimos se forem comparados aos experimentados com o tratamento com estrogênio.

### G. Estrogênios

Os estrogênios, como o *etinilestradiol*, foram usados no tratamento do câncer prostático. Contudo, foram amplamente substituídos pelos análogos de GnRH, por causarem menos efeitos adversos. Os estrogênios inibem o crescimento do tecido prostático, bloqueando a produção do LH e diminuindo a síntese de androgênios nos testículos. Assim, os tumores dependentes de androgênios são afetados. O tratamento estrogênico pode causar complicações graves, como tromboembolia, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e hipercalcemia. Homens que tomam estrogênios apresentam ginecomastia e impotência.

### H. Flutamida, nilutamida e bicalutamida

*Flutamida*, *nilutamida* e *bicalutamida* são antiandrogênios não esteroides sintéticos usados no tratamento do câncer de próstata. Eles competem com o hormônio natural pela ligação ao receptor androgênico e impedem sua translocação ao núcleo (Fig. 46.27). Esses antiandrogênios são tomados por via oral e depurados pelos rins. (Nota: a *flutamida* requer três administrações por dia; as outras, apenas dose única diária.) Os efeitos adversos incluem ginecomastia e distúrbios GI. Raramente, ocorre insuficiência hepática com a *flutamida.* A *nilutamida* pode causar problemas visuais.

## VIII. ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (Fig. 46.28) tornaram-se uma área ativa no desenvolvimento de fármacos anticâncer e outras doenças não neoplásicas, pois são direcionados contra alvos específicos e, com frequência, têm poucos efeitos adversos. Eles são criados a partir dos linfócitos B (de camundongos ou hamsters imunizados) fundidos a células tumorais linfócitos B "imortais". As células híbridas resultantes podem ser clonadas individualmente, e cada clone produz anticorpos direcionados contra um único tipo antigênico. A tecnologia recombinante levou à criação de anticorpos "humanizados", que evitam os problemas imunológicos anteriormente observados depois da administração de anticorpos de camundongos (murinos). O uso dos anticorpos monoclonais *trastuzumabe*, *rituximabe*, *bevacizumabe* e *cetuximabe* no tratamento do câncer é descrito adiante. Vários outros tratamentos com anticorpos monoclonais estão disponíveis, como, por exemplo, *alemtuzumabe*, usado no tratamento da leucemia linfocítica crônica de célula B refratária; *panitumumabe*, eficaz contra tumores colorretais metastáticos; e *tositumomabe-$I^{131}$*, usado em recaídas do linfoma não Hodgkin. (Nota: os anticorpos monoclonais também têm aplicação em inúmeros outros distúrbios, como a doença inflamatória intestinal, a psoríase e a artrite reumatoide.)

booksmedicos.org

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Trastuzumabe*** | IV | Miocardiopatia, febre e calafrios relacionados com infusão; toxicidade pulmonar; cefaleia; N, V, neutropenia em combinação com quimioterapia | | LEMP; HC, oxicidade pulmonar devido a reações de infusão | Toxicidade embrio-fetal |
| ***Rituximabe*** | IV | Reações de infusão fatais, SLT, reações mucocutâneas, LEMP | *Cisplatina* | Sinais vitais durante a infusão, testes laboratoriais para SLT | Reativação fatal da hepatite B; necessária pré-medicação antes da infusão para prevenir reações |
| ***Bevacizumabe*** | IV | Hipertensão, perfuração GI, proteinúria, problemas com cicatrização, sangramentos | | PA, proteínas na urina, sinais e sintomas de sangramentos | Suspender em procedimentos cirúrgicos recentes ou programados |
| ***Cetuximabe*** | IV | Urticária, depleção de eletrólitos, reações de infusão, D | | Eletrólitos e sinais vitais durante a infusão | Necessária pré-medicação antes da infusão, urticária com aumento da resposta |

**Figura 46.28**

Resumo dos anticorpos monoclonais.
IV, intravenosa; N, náusea; V, êmese; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; HC, hemograma completo; GI, gastrintestinal; PA, pressão arterial; D, diarreia; SLT, síndrome de lise de tumor; LEMP, leucoenfefalopatia multifocal progressiva.

## A. Trastuzumabe

Em pacientes com câncer de mama metastático, a superexpressão do fator de crescimento epidermal transmembrana humano – receptor proteína 2 (HER2) – é encontrado em 25 a 30% dos pacientes. A superexpressão do HER2 também é notada nos cânceres gástrico e gastroesofágico. O *trastuzumabe*, um anticorpo monoclonal humanizado, atua especificamente no domínio extracelular do receptor de crescimento HER2, que tem atividade tirosinocinase intrínseca. (Nota: pelo menos 50 tirosinocinase intermedeiam o crescimento ou a divisão celular, fosforilando proteínas sinalizadoras. Elas têm sido implicadas no desenvolvimento de várias neoplasias por mecanismo desconhecido.)

1. **Mecanismo de ação:** O *trastuzumabe* se liga aos locais HER2 em cânceres de mama, estômago e tecido gastroesofágico, e inibe a proliferação de células que superexpressam a proteína HER2, diminuindo, assim, o número de células na fase S. Ligando-se ao HER2, ele bloqueia a via de sinalização jusante, induz citotoxicidade de anticorpo-dependente e previne a liberação de HER2.

2. **Efeitos adversos:** A toxicidade mais grave associada ao uso do *trastuzumabe* é a insuficiência cardíaca congestiva. A toxicidade é agravada se esse fármaco for administrado em combinação com antraciclínicos. Deve haver extrema cautela quando o fármaco é administrado em pacientes com disfunção cardíaca preexistente.

## B. Rituximabe

*O rituximabe* foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para combater o câncer. Ele é um anticorpo monoclonal quimérico, projetado geneticamente e dirigido contra o antígeno CD20, encontrado na superfície de linfócitos B normais e malignos. O CD20 participa do processo

booksmedicos.org

de ativação para o início e a diferenciação do ciclo celular. O antígeno CD20 é expresso em quase todos os linfomas não Hodgkin de células B, mas não em outras células da medula óssea. O *rituximabe* é eficaz no tratamento de linfomas, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide.

1. **Mecanismo de ação:** O domínio Fab do *rituximabe* se liga ao antígeno CD20 nos linfócitos B, e seu domínio Fc recruta funções efetoras imunes, induzindo complemento e citotoxicidade mediada por célula anticorpo-dependente das células B. O anticorpo é usado comumente associado a outros fármacos antineoplásicos, como *ciclofosfamida*, *doxorrubicina*, *vincristina* (oncovin) e *prednisona* (CHOP).

2. **Efeitos adversos:** Reações adversas graves têm sido fatais. É importante infundir o *rituximabe* lentamente. Podem ocorrer hipotensão, broncoespasmo e angioedema. Calafrios e febre, em geral, acompanham a primeira infusão (especialmente em pacientes com níveis elevados de células neoplásicas circulantes), devido à rápida ativação do complemento, que resulta na liberação do fator de necrose tumoral $\alpha$ e interleucinas. O pré-tratamento com *difenidramina*, *paracetamol* e corticosteroides pode diminuir esses problemas. A síndrome de lise tumoral foi registrada dentro de 24 horas da primeira dose de *rituximabe*. Essa síndrome consiste em hiperpotassemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatasemia (um conteúdo anormalmente elevado de fosfatase alcalina no sangue) e insuficiência renal aguda que pode exigir diálise.

### C. Bevacizumabe

O anticorpo monoclonal *bevacizumabe* é um fármaco antiangiogênese IV. Ele está aprovado como primeira escolha contra o câncer colorretal metastático, e é administrado com a quimioterapia baseada em *5-FU*. Ele se liga ao fator de crescimento endotelial vascular e interrompe seu estímulo na formação de novos vasos sanguíneos (neovascularização). Sem novos vasos, o tumor não recebe oxigênio e nutrientes essenciais para crescer e proliferar.

### D. Cetuximabe e panitumumabe

O *cetuximabe* é outro anticorpo monoclonal quimérico de infusão IV, aprovado para tratar o câncer colorretal metastático tipo agressivo KRAS e cânceres de cabeça e pescoço. (Nota: KRAS é uma forma de proteína RAS, mediadora de proliferação e diferenciação.) Ele exerce seu efeito antineoplásico no receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR, do inglês *epidermal growth factor receptor*) na superfície das células cancerosas, interferindo em seu crescimento. *Cetuximabe*, *panitumumabe* e outros fármacos que atuam nesse receptor causam urticária tipo acneiforme. O surgimento dessa urticária é associada a uma resposta positiva ao tratamento.

## IX. COMPLEXOS COORDENADOS DE PLATINA

### A. Cisplatina, carboplatina e oxaliplatina

A *cisplatina* foi o primeiro membro antineoplásico da classe dos complexos coordenados de platina, mas, devido à sua grave toxicidade, foi desenvolvida a *carboplatina*. O mecanismo de ação dos dois fármacos é similar, mas a potência, a farmacocinética, os padrões de distribuição e

booksmedicos.org

as toxicidades dose-limitantes diferem significativamente (Fig. 46.29). A *cisplatina* tem citotoxicidade sinérgica com radiação e outros fármacos. Ela teve ampla aplicação no tratamento de tumores sólidos, como carcinoma testicular metastático associado à *VBL* e à *bleomicina*, carcinoma ovariano em combinação com *ciclofosfamida* ou sozinha contra o carcinoma de bexiga. A *carboplatina* é usada quando os pacientes não podem ser hidratados vigorosamente, como é indispensável no tratamento com *cisplatina*, ou quando sofrem disfunção renal ou são propensos a neuro ou ototoxicidade. *Oxaliplatina* é um análogo intimamente relacionado à *carboplatina*, usada no tratamento do câncer colorretal.

1. **Mecanismo de ação:** O mecanismo de ação dessa classe de fármacos é similar ao dos alquilantes. No plasma, meio rico em cloretos, a *cisplatina* permanece como molécula neutra e entra na célula, onde perde seu cloro no meio pobre em cloretos. Então, ela se liga à guanina no DNA, formando ligações cruzadas entre e intrafitas. A lesão citotóxica resultante inibe as polimerases para replicação do DNA e síntese do RNA. Pode ocorrer citotoxicidade em qualquer estágio do ciclo celular, mas as células são mais vulneráveis à ação desses fármacos nas fases $G_1$ e S.

2. **Farmacocinética:** Esses fármacos são administrados por infusão IV. *Cisplatina* e *carboplatina* podem também ser administradas por via intraperitoneal contra o câncer ovariano e intra-arterial, para perfundir outros órgãos. As maiores concentrações dos fármacos são encontradas no fígado, nos rins e nas células intestinais, testiculares e ovarianas, mas pouco penetra no LCS. A via renal é a principal rota de excreção.

3. **Efeitos adversos:** Ocorre êmese persistente e grave pelo menos durante 1 hora depois da administração da *cisplatina*, podendo continuar por até 5 dias. É necessária a pré-medicação com fármacos antieméticos. A principal toxicidade que limita a dosagem é a nefrotoxicidade dose-dependente, envolvendo o túbulo contorcido distal e os ductos coletores. Isso pode ser prevenido com hidratação agressiva. Outras toxicidades incluem ototoxicidade com perda auditiva de alta frequência e zumbidos. Ao contrário da *cisplatina*, a *carboplatina* causa apenas leve náusea e êmese e, raramente, é

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Cisplatina*** | IV, IP, IA | Neurotoxicidade, mielossupressão, ototoxicidade, N, V, depleção de eletrólitos, reações de infusão, nefrotoxicidade | Anticonvulsivantes | HC, PMC, eletrólitos, audição | Necessário pré- e pós-hidratação agressiva; alta incidência de náuseas e êmese |
| ***Carboplatina*** | IV, IP, IA | Mielossupressão, N, V, reações de infusão | Aminoglicosídeos | HC | Dose calculada usando a ASC |
| ***Oxaliplatina*** | IV | Neurotoxicidade, N, V, reações de infusão, hepatotoxicidade, mielossupressão | *Varfarina* | HC, função neurológica, função hepática | Neuropatia periférica acumulativa e relacionada com frio |

**Figura 46.29**

Resumo dos complexos coordenados de platina.

IV, intravenosa; IP, intraperitoneal; IA, intra-arterial; ASC, área sob a curva; N, náuseas; V, Êmese; HC, hemograma completo; PMC, painel metabólico completo.

booksmedicos.org

nefro, neuro ou ototóxica. Sua toxicidade dose-limitante é a mielossupressão. A *oxaliplatina* tem efeitos adversos diferentes: neuropatia periférica induzida por frio, que normalmente se resolve dentro de 72 horas da administração. Ela causa ainda mielossupressão e neuropatia periférica cumulativa. Também foi relatada hepatotoxicidade. Esses fármacos podem causar reações de hipersensibilidade, urticária a anafilaxia.

## X. INIBIDORES DA TOPOISOMERASE

Estes fármacos exercem seu mecanismo de ação via inibição das enzimas topoisomerases, uma classe de enzimas que reduz o superespiralamento do DNA (Fig. 46.30).

### A. Camptotecinas

Camptotecinas são alcaloides de plantas isoladas, originalmente, da árvore chinesa Camptotheca. *Irinotecano* e *topotecano* são derivados semissintéticos da *camptotecina*. O *topotecano* é empregado no câncer de ovário metastático quando o tratamento primário falhou e no tratamento de câncer das células pulmonares pequenas. O *irinotecano* é usado com *5-FU* e *ácido folínico* contra o carcinoma retal ou de colo.

1. **Mecanismo de ação:** Esses fármacos são específicos da fase S e inibem a topoisomerase I, essencial para a replicação do DNA em células humanas (Fig. 46.31). O SN-38 (o metabólito ativo do *irinotecano*) é cerca de mil vezes mais potente do que o *irinotecano* como inibidor da topoisomerase I. A topoisomerase alivia a tensão torsional no DNA, causando quebras reversíveis de fitas simples.

2. **Efeitos adversos:** Supressão da medula óssea, particularmente neutropenia, é a toxicidade dose-limitante do *topotecano*. Contagens sanguíneas frequentes devem ser feitas em pacientes que recebem esse fármaco. Mielossupressão também é vista quando o *irinotecano* é usado. Diarreia aguda e tardia pode ser grave e exigir tratamento com *atropina*, durante a infusão, ou doses altas de *loperamida*, nos dias seguintes à infusão.

### B. Etoposídeo

*O etoposídeo* é um derivado semissintético do alcaloide vegetal podofilotoxina. Ele bloqueia as células no fim da fase S para a $G_2$ do ciclo

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Irinotecano*** | IV | Diarreia, mielossupressão, N, V | Substratos da CYP3A4 | HC, eletrólitos | Diarreia aguda e tardia (ameaça a sobrevida) |
| ***Topotecano*** | IV, VO | Mielossupressão, N, V | Inibidores da glicoproteína P (PO) | HC | Diarreia comum com VO |
| ***Etoposídeo*** | IV, VO | Mielossupressão, hipotensão, alopecia, N, V | | HC | Pode causar cânceres secundários (leucemia) |

**Figura 46.30**

Resumo dos inibidores da topoisomerase.
IV, intravenosa; VO, via oral; N, náusea; V, êmese; HC, hemograma completo.

booksmedicos.org

celular. O alvo principal é a topoisomerase II. A ligação desse fármaco ao complexo enzima-DNA resulta na persistência da forma transitória e hidrolisável do complexo, tornando-o suscetível a quebras irreversíveis da fita dupla (Fig. 46.32). O principal uso clínico do *etoposídeo* é no tratamento do câncer pulmonar e, em combinação com a *bleomicina* e a *cisplatina*, contra o carcinoma testicular. O *etoposídeo* pode ser administrado por via oral ou IV. A principal toxicidade é a mielossupressão (fundamentalmente leucopenia) dose-limitante.

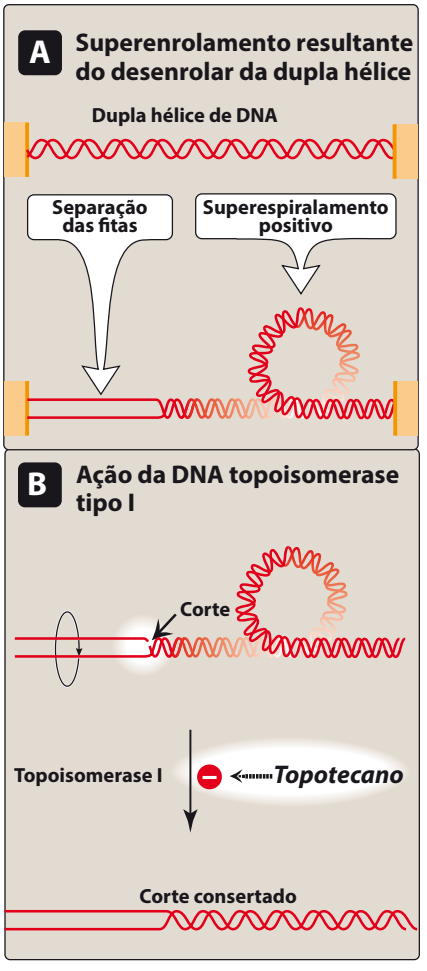



**Figura 46.31**
Ação das DNA-topoisomerases tipo I.

## XI. INIBIDORES DA TIROSINOCINASE

A tirosinocinase é uma família de enzimas envolvida em vários processos importantes no interior da célula, incluindo a transdução de sinais e a divisão celular. Vários inibidores da tirosinocinase estão disponíveis e podem ser aplicados de diversas formas no tratamento contra o câncer (Fig. 46.33). Alguns dos fármacos mais comuns são discutidos a seguir.

### A. Imatinibe, dasatinibe e nilotinibe

O *mesilato de imatinibe* é usado no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) na crise de blastócitos, assim como contra o tumor estromal GI. Ele atua como inibidor do sinal de transdução, inibindo especificamente a atividade da tirosinocinase do tumor. Uma cinase BCR-ABL desregulada está presente nas células leucêmicas de quase todos os pacientes com LMC. No caso do tumor estromal GI, a expressão desregulada da tirosinocinase está associada a um fator de crescimento. A capacidade do *imatinibe* de ocupar essa "bolsa da cinase" evita a fosforilação da tirosina na molécula do substrato e, assim, inibe etapas subsequentes que levam à proliferação celular. O *nilotinibe* e o *dasatinibe* são outras opções de primeira escolha contra a LMC. Todos esses fármacos estão disponíveis em formulações orais e são associados a toxicidade significativa, como retenção de líquidos e prolongamento do intervalo QT (Fig. 46.33).

### B. Erlotinibe

O *erlotinibe* é um inibidor do EGFR tirosinocinase. É um fármaco de uso oral aprovado para o tratamento de câncer pulmonar de células pequenas e do câncer de pâncreas. Ele é absorvido por via oral e sofre extensa biotransformação no fígado pela isoenzima CYP3A4. Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, náusea, erupções cutâneas tipo acne e distúrbios oculares. Um efeito adverso raro, porém fatal, é a doença pulmonar intersticial, que se apresenta como dispneia aguda com tosse.

### C. Sorafenibe e sunitinibe

*Sorafenibe* e *sunitinibe* são inibidores de serina/treonina e tirosinocinases usados principalmente contra o carcinoma renal. O *sorafenibe* também é parte da estratégia de tratamento do carcinoma hepático, e o *sunitinibe* é usado contra tumores do estroma GI e tumores neuroendócrinos pancreáticos. Esses fármacos atingem as cinases da superfície celular envolvidas na sinalização, angiogênese e apoptose tumoral, reduzindo, assim, o crescimento do tumor. Os efeitos adversos incluem diarreia, fadiga, síndrome das mãos e dos pés e hipertensão.

booksmedicos.org

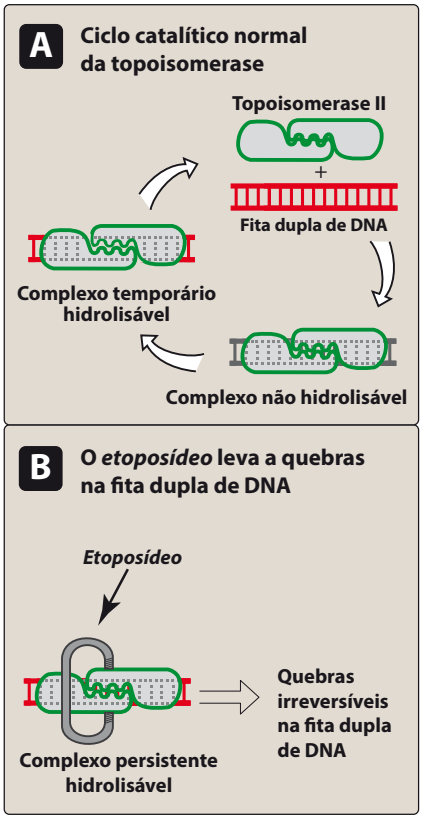



**Figura 46.32**

Mecanismo de ação do *etoposídeo*.

## XII. MISCELÂNEA

### A. Procarbazina

A *procarbazina* é usada no tratamento da doença de Hodgkin e outros cânceres. Ela rapidamente se equilibra entre o plasma e o LCS, após administração oral ou parenteral, e precisa sofrer uma série de reações oxidativas para exercer sua ação citotóxica, que causa inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas. O fármaco original e seus metabólitos são excretados pelos rins. A principal toxicidade é a depressão da medula óssea. Náuseas, êmese e diarreia são comuns. O fármaco também é neurotóxico, causando sintomas que vão de sonolência a alucinações e parestesias. Por inibir a monoaminoxidase, os pacientes devem ser advertidos quanto à ingestão de alimentos ricos em tiramina (p. ex., queijos envelhecidos, cervejas e vinhos), pois podem causar crise hipertensiva. A ingestão de bebida alcoólica leva a reações tipo dissulfiram. A *procarbazina* é mutagênica e teratogênica. Pacientes tratados com o fármaco desenvolveram leucemia não linfocítica.

### B. Asparaginase e pegaspargase

Algumas células neoplásicas precisam de fonte externa de asparagina, devido à sua capacidade limitada de sintetizar o aminoácido em quantidades suficientes para manter o crescimento e a função. *L-asparaginase* e a formulação peguilada *pegaspargase* catalisam a desaminação da asparagina a ácido aspártico e amônia, privando as células tumorais desse aminoácido necessário para a síntese de proteínas. A enzima usada em quimioterapia é derivada de bactérias. A *L-asparaginase* é usada para tratar leucemia linfocítica aguda de crianças, associada à *vincristina* e à *prednisona*. A enzima precisa ser administrada por vias IV

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Imatinibe*** | VO | Mielossupressão, retenção de líquidos, | Substratos CYP3A4, *varfarina* | HC, BCR-ABL | Monitorar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca |
| ***Dasatinibe*** | VO | Mielossupressão, retenção de líquidos, diarreia | Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores | HC, BCR-ABL, eletrólitos | Prolongamento QT |
| ***Nilotinibe*** | VO | Mielossupressão, prolongamento QT, hepatotoxicidade | Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores | HC, BCR-ABL, eletrólitos | Prolongamento QT, administrar em jejum |
| ***Erlotinibe*** | VO | Urticária, DPI; hepatotoxicidade | Substratos CYP3A4, fármacos ácido redutores, *varfarina* | PMC | Equivale a urticária com resposta aumentada |
| ***Sorafenibe*** | VO | Hipertensão, síndrome mãos-pés; urticária, diarreia, fadiga | Indutores de CYP3A4, *varfarina* | PA, PMC | Complicações de cicatrização, eventos cardíacos |
| ***Sunitinibe*** | VO | Hipertensão, síndrome mãos-pés; urticária, diarreia, fadiga, hepatotoxicidade, hipotireoidismo | Substratos CYP3A4, | PA, PMC, TSH | Monitorar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca |

**Figura 46.33**

Resumo dos inibidores da tirosinocinase.
VO, via oral; DPI, doença pulmonar intersticial; PMC, painel metabólico completo; HC, hemograma completo; TSH, hormônio estimulante da tireoide; PA, pressão arterial; BCR-ABL, medida da atividade da tirosinocinase presente nas células leucêmicas.

booksmedicos.org

ou IM, pois é destruída pelas enzimas gástricas. A toxicidade inclui uma variedade de reações de hipersensibilidade (pois é uma proteína estranha), diminuição dos fatores de coagulação, anormalidades hepáticas, pancreatite, convulsões e coma provocado pela toxicidade da amônia.

## C. Interferonas

As interferonas humanas são modificadoras de resposta biológica e são classificadas em três tipos – α, β e γ – com base na sua antigenicidade. As α-interferonas são primariamente leucocíticas, ao passo que as β-interferons e as γ-interferonas são produzidas por fibroblastos do tecido conectivo e linfócitos T, respectivamente. Técnicas de DNA recombinante em bactérias tornaram possível produzir grandes quantidades de interferonas puras, incluindo duas espécies designadas de *α-interferona 2a* e *2b*, que são empregadas no tratamento de doenças neoplásicas. A *α-interferona 2a* é aprovada atualmente para o tratamento de leucemia da célula pilosa, leucemia mieloide crônica (LMC) e sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). A *α-interferona 2b* é aprovada para o tratamento de leucemia da célula pilosa, melanoma, sarcoma de Kaposi relacionado à Aids e linfoma folicular. As interferonas interagem com receptores superficiais de outras células, onde exercem seus efeitos. As interferonas ligadas não são internalizadas ou degradadas. Como consequência da ligação da interferona, ocorre uma série complexa de reações intracelulares, compreendendo síntese de enzimas, supressão da proliferação celular, ativação de macrófagos e aumento da citotoxicidade de linfócitos. Contudo, o mecanismo exato pelo qual as interferonas são citotóxicas é desconhecido. Elas são bem absorvidas após injeção IM ou SC. A forma IV de *α-interferona 2b* também está disponível. As interferonas sofrem filtração glomerular e são degradadas durante a reabsorção, mas a metabolização hepática é mínima. Sintomas como gripe e distúrbios GI são comuns com o uso desses fármacos. Foram relatados convulsões e pensamentos suicidas.

## D. Acetato de abiraterona

O *acetato de abiraterona* é um fármaco de uso oral empregado no tratamento do câncer prostático resistente à castração metastática (Fig. 46.34). O *acetato de abiraterona* é usado junto à *prednisona* para inibir a enzima CYP17 (enzima necessária para a síntese de androgênios), resultando em diminuição da produção de testosterona. A

| FÁRMACO | VIA | EFEITOS ADVERSOS | INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS IMPORTANTES | VARIÁVEIS DE MONITORAMENTO | OBSERVAÇÕES |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Acetato de abiraterona*** | VO | Hipertenção retenção de líquidos, diarreia, fogachos, hepatotoxicidade | Substratos CYP2D6 | PSA, PA, TFHs | Administrar com *prednisona*, administrar em jejum duas vezes ao dia |
| ***Enzalutamida*** | VO | Astenia/fadiga, retenção de líquidos, fogachos, dor muscular/articular | *Genfibrozila,* substratos de CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 | PSA | Precaução de convulsões, administrar uma vez ao dia |

**Figura 46.34**

Resumo dos quimioterápicos diversos.
VO, via oral; PSA, antígeno prostático específico, PA, pressão arterial; TFHs, testes de função hepática.

booksmedicos.org

coadministração com *prednisona* é necessária para diminuir os efeitos do excesso de mineralocorticoide resultante da inibição de CYP17. Pode ocorrer hepatotoxicidade; os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente em caso de hipertensão, hipopotassemia e retenção de líquidos. Desconforto no joelho e nos músculos e diarreia são efeitos adversos comuns.

## E. Enzalutamida

*A enzalutamida* é um fármaco de uso oral que atua na via de sinalização androgênica para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, em pacientes que previamente receberam quimioterapia com *docetaxel*. A *enzalutamida* inibe a ligação do androgênio aos receptores e inibe a translocação nuclear do receptor de androgênio e sua interação com o DNA. Os efeitos adversos incluem astenia, dor nas costas, retenção de líquidos e risco de convulsões. Há potencial de múltiplas interações farmacológicas, pois esse fármaco é forte indutor da CYP3A4 e inibidor moderado da CYP2C9 e C19.

O tratamento anticâncer se esforça para curar a doença, prolongar a vida e aliviar os sintomas causados pela invasão tumoral. Os fármacos descritos neste capítulo podem ter efeitos adversos graves, ameaçando a sobrevivência; porém, com monitoração cuidadosa, eles podem ser muito úteis no tratamento do câncer. O *Chemo Man* ("homem químico") é uma ferramenta útil para ajudar a lembrar as principais toxicidades comuns desses fármacos (Fig. 46.35).

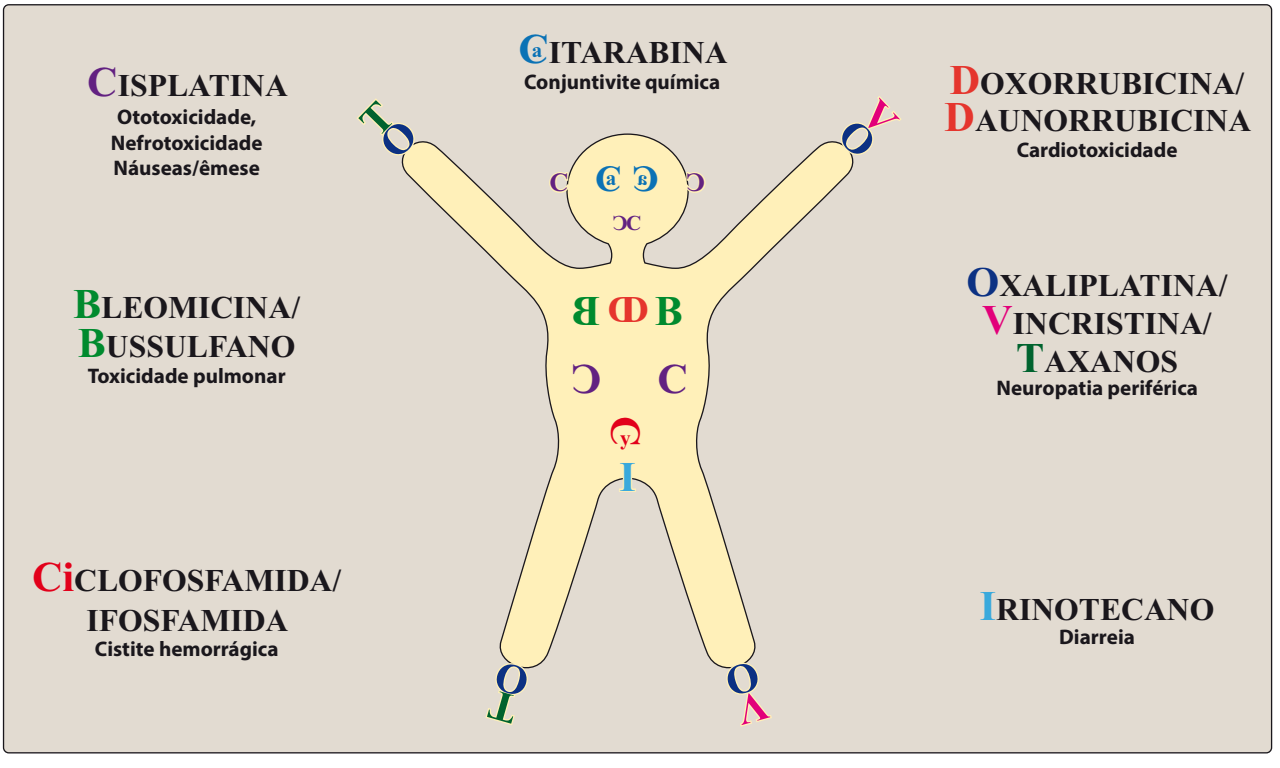



**Figura 46.35**

*Chemo Man* ("Homem químico"): um resumo da toxicidade dos quimioterápicos.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

46.1 Um paciente está prestes a iniciar três ciclos de quimioterapia antes da cirurgia para retirada de um câncer de bexiga. Qual das seguintes opções descreve melhor a quimioterapia nessas condições?

A. Adjuvante.
B. Neoadjuvante.
C. Paliativa.
D. De manutenção.

Resposta correta = B. Como a quimioterapia será administrada *antes* da cirurgia, ela é considerada neoadjuvante. A quimioterapia é indicada quando a neoplasia é disseminada e não houver cirurgia possível (paliativa). A quimioterapia também é usada como tratamento complementar para atacar micrometástases depois do tratamento cirúrgico e da radiação; nesse caso, é denominada quimioterapia adjuvante. A quimioterapia feita antes do procedimento cirúrgico, como tentativa de reduzir o câncer, é chamada de quimioterapia neoadjuvante, e a que é feita em dosagens baixas para auxiliar no prolongamento da remissão é denominada quimioterapia de manutenção.

46.2 Um homem de 45 anos está sendo tratado com quimioterapia ABVD (A, adriamicina; B, bleomicina; V, vimblastina; D, dacarbazina) contra o linfoma de Hodgkin. Ele se apresenta para o 4º ciclo dos cinco planejados com tosse recém-instalada. Ele afirma que começou a tossir há uma semana e sente que está com dificuldade para recuperar o fôlego. Qual fármaco do coquetel ABVD pode causar essa toxicidade pulmonar?

A. *Doxorrubicina* (*adriamicina*).
B. *Bleomicina*.
C. *Vimblastina*.
D. *Dacarbazina*.

Resposta correta = B. A toxicidade pulmonar é o efeito adverso mais grave da *bleomicina*, evoluindo de estertores, tosse e infiltrados até fibrose potencialmente fatal. A fibrose pulmonar causada pela *bleomicina* é denominada frequentemente "pulmão bleomicina".

46.3 Homem de 64 anos está pronto para receber tratamento contra um rabdomiossarcoma. A sua quimioterapia inclui *ifosfamida*. Qual das opções seguintes é a mais apropriada para a quimioterapia desse paciente?

A. Hidratação IV, mesna (2-mercaptoetano sulfonato sódico) e análises de urina frequentes.
B. Ácido folínico e análises de urina frequentes.
C. Alopurinol e análises de urina frequentes.
D. Hidratação IV, antimicrobianos profiláticos e análises de urina frequentes.

Resposta correta = A. A única toxicidade da *ifosfamida* é a cistite hemorrágica. Essa toxicidade vesical é atribuída a metabólitos tóxicos da *ifosfamida*. Hidratação adequada, bem como injeção IV de mesna (2-mercaptoetano sulfonato sódico), que neutraliza os metabólitos tóxicos, podem minimizar o problema. Devem ser solicitadas análises de urina frequentes para monitorar os eritrócitos. O ácido folínico é usado com *MTX* ou *5-FU* (não com *ifosfamida*). O *alopurinol* interage com a *ifosfamida*, e não é um fármaco que previne a cistite hemorrágica. O uso profilático de antimicrobianos não é necessário.

46.4 O aparecimento de urticária facial com *cetuximabe* está associado a qual das seguintes opções?

A. Uma resposta negativa ao tratamento.
B. Uma resposta positiva ao tratamento.
C. Uma alergia ao fármaco.
D. Uma reação à infusão.

Resposta correta = B. Os pacientes submetidos a tratamento com um inibidor EGFR, como o *cetuximabe*, desenvolvem, com frequência, erupções tipo acne no rosto, no tórax, nas costas e nos braços. O aparecimento dessas erupções tem sido correlacionado a um aumento da resposta em comparação com os pacientes que não apresentam erupções durante o tratamento.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 47

# Imunossupressores

Sony Tuteja

## I. RESUMO

A importância do sistema imune na proteção do organismo contra moléculas estranhas e prejudiciais é bem reconhecida. Contudo, no caso de transplante de órgãos, o sistema imune pode gerar respostas imunes prejudiciais, causando a rejeição do tecido transplantado. O transplante de órgãos e tecidos (p. ex., rins, coração ou medula óssea) tornou-se rotina devido ao aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e aos melhores tipos de tecidos. Além disso, são disponibilizados fármacos mais seletivos para a inibição da rejeição do tecido transplantado, preservando o paciente de se tornar imunologicamente comprometido (Fig. 47.1). Os primeiros fármacos não eram seletivos, e os pacientes sucumbiam, com frequência, às infecções decorrentes da supressão de ambos os ramos do sistema imune: o mediado por anticorpos (humoral) e o mediado por células. Hoje, o mecanismo principal do tratamento imunossupressor é alterar a função linfocitária usando fármacos ou anticorpos contra as proteínas imunológicas. Devido à grave toxicidade desses fármacos quando são usados como monoterapia, geralmente é empregada uma associação de imunossupressores em baixas dosagens. Os regimes imunossupressores consistem, em geral, de dois a quatro fármacos com mecanismos diferentes, que interrompem várias etapas da ativação das células T. (Nota: embora este capítulo focalize imunossupressores no contexto do transplante de órgãos, esses fármacos podem ser usados no tratamento de outros distúrbios. Por exemplo, a *ciclosporina* pode ser útil no tratamento da psoríase, e vários anticorpos monoclonais têm aplicações em numerosas doenças, incluindo artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Crohn e colite ulcerativa.)

A cascata de ativação da imunidade pode ser descrita com um modelo de três sinais. O primeiro sinal constitui a ativação das células T no complexo receptor CD3 por um antígeno na superfície de uma célula apresentadora de antígeno (CAA). O primeiro sinal isolado é insuficiente para ativar as células T e precisa do segundo sinal. O segundo sinal, também chamado de coestimulação, ocorre quando CD80 e CD86, na superfície das CAAs, ativam CD28 nas células T. Ambos os sinais, primeiro e segundo, ativam várias vias intracelulares de transdução de sinais, sendo uma delas a via calcineurina-cálcio. Essas vias iniciam a produção de citocinas, como a interleucina-2

| INIBIDORES SELETIVOS DA PRODUÇÃO E FUNÇÃO E DA CITOCINA |
|---|
| *Belatacepte* |
| *Ciclosporina* |
| *Everolimo* |
| *Sirolimo* |
| *Tacrolimo* |
| **ANTIMETABÓLITOS IMUNOSSUPRESSORES** |
| *Azatioprina* |
| *Micofenolato de mofetila* |
| *Micofenolato sódico* |
| **ANTICORPOS** |
| *Basiliximabe* |
| Globulinas antitimócitos |
| **CORTICOSTEROIDES** |
| *Metilprednisolona* |
| *Prednisolona* |
| *Prednisona* |

**Figura 47.1**
Resumo dos imunossupressores.

booksmedicos.org

| CITOCINA | AÇÕES |
|---|---|
| IL-1 | • Aumenta a atividade das células *natural killers*<br>• Atrai neutrófilos e macrófagos |
| IL-2 | • Induz a proliferação de células T marcadas por antígeno<br>• Aumenta a atividade das células *natural killers* |
| γ-IFN | • Aumenta a atividade de macrófagos e células *natural killers*<br>• Aumenta a expressão de moléculas MHC<br>• Aumenta a produção de $IgG_{2a}$ |
| FNT-α | • Efeito citotóxico nas células tumorais<br>• Induz a secreção de citocinas na resposta inflamatória |

**Figura 47.2**

Resumo de algumas citocinas.
IL, interleucina; IFN, interferona; FNT, fator de necrose tumoral; NK, assassina natural (*natural killer*); MHC, complexo de histocompatibilidade principal; IgG, imunoglobulina G.

(IL-2), e a ativação de linfócitos B dependentes de células T. A IL-2, então, fixa-se ao receptor IL-2 (também conhecido por CD25) na superfície de outras células T, ativando o alvo da *rapamicina* em mamíferos (mTOR) e promovendo o terceiro sinal, que é o estímulo para proliferação de células T. Os imunossupressores podem ser classificados pelo seu mecanismo de ação: 1) interferência na produção ou na ação das citocinas; 2) desregulação do metabolismo celular, impedindo a proliferação dos linfócitos; 3) bloqueio de moléculas da superfície das células T por anticorpos mono e policlonais.

## II. INIBIDORES SELETIVOS DA PRODUÇÃO E DA FUNÇÃO DAS CITOCINAS

As citocinas são proteínas sinalizadoras solúveis, antígenos não específicos, que se ligam a receptores, na superfície celular, em várias células. O termo "citocina" inclui interleucinas (ILs), interferonas (IFNs), fatores de necrose tumoral (FNTs), fatores transformadores de crescimento e fatores estimulantes de colônias. É de interesse particular a IL-2, um fator de crescimento que estimula a proliferação das células T (auxiliares) marcadas pelo antígeno, que subsequentemente produzem mais IL-2, IFN-γ e FNT-α (Fig. 47.2). Essas citocinas ativam coletivamente células *natural killers*, macrófagos e linfócitos T citotóxicos. Fármacos que interferem na produção ou na atividade da IL-2 reduzem significativamente a resposta imune e, assim, diminuem a rejeição de transplantes. Esses fármacos podem ser divididos ainda em três classes: 1) inibidores da calcineurina (*ciclosporina* e *tacrolimo*), 2) bloqueadores de coestimulação (*belatacepte*); e 3) inibidores de mTOR (*sirolimo* e *everolimo*).

### A. Ciclosporina

A *ciclosporina*, um inibidor da calcineurina, é um polipeptídeo cíclico lipofílico extraído do fungo do solo *Beauveria nivea*.

1. **Mecanismo de ação:** A *ciclosporina* suprime preferencialmente as reações imunes mediadas por células, enquanto a imunidade humoral é bem menos afetada. Depois de difundir para as células T, ela se liga à ciclofilina (geralmente denominada imunofilina), formando um complexo que se liga à calcineurina (Fig. 47.3). Esta é responsável pela desfosforilação do fator nuclear citosólico da célula T ativada (FNcTA). Como o complexo calcineurina-ciclosporina não consegue executar essa reação, o FNcTA não consegue entrar no núcleo para promover as reações necessárias à síntese de citocinas, incluindo a IL2. O resultado é a diminuição da IL2, que é o estímulo químico primário para aumentar o número de linfócitos T.

2. **Usos terapêuticos:** A *ciclosporina* é usada para prevenir a rejeição de transplantes alogênicos de rim, fígado e coração e, geralmente, é combinada em regime de dois ou três fármacos com corticosteroides e um antimetabólito, como o *micofenolato de mofetila*. A *ciclosporina* também pode ser usada contra a psoríase recalcitrante.

3. **Farmacocinética:** A *ciclosporina* pode ser administrada por via oral ou infusão intravenosa (IV). A absorção oral é variável devido à biotransformação pelo CYP450 (CYP3A4) no trato gastrintestinal (TGI) e ao efluxo pela glicoproteína P (gpP), que limita a absorção de *ciclosporina* e a bombeia de volta ao lúmen intestinal. Cerca de

booksmedicos.org

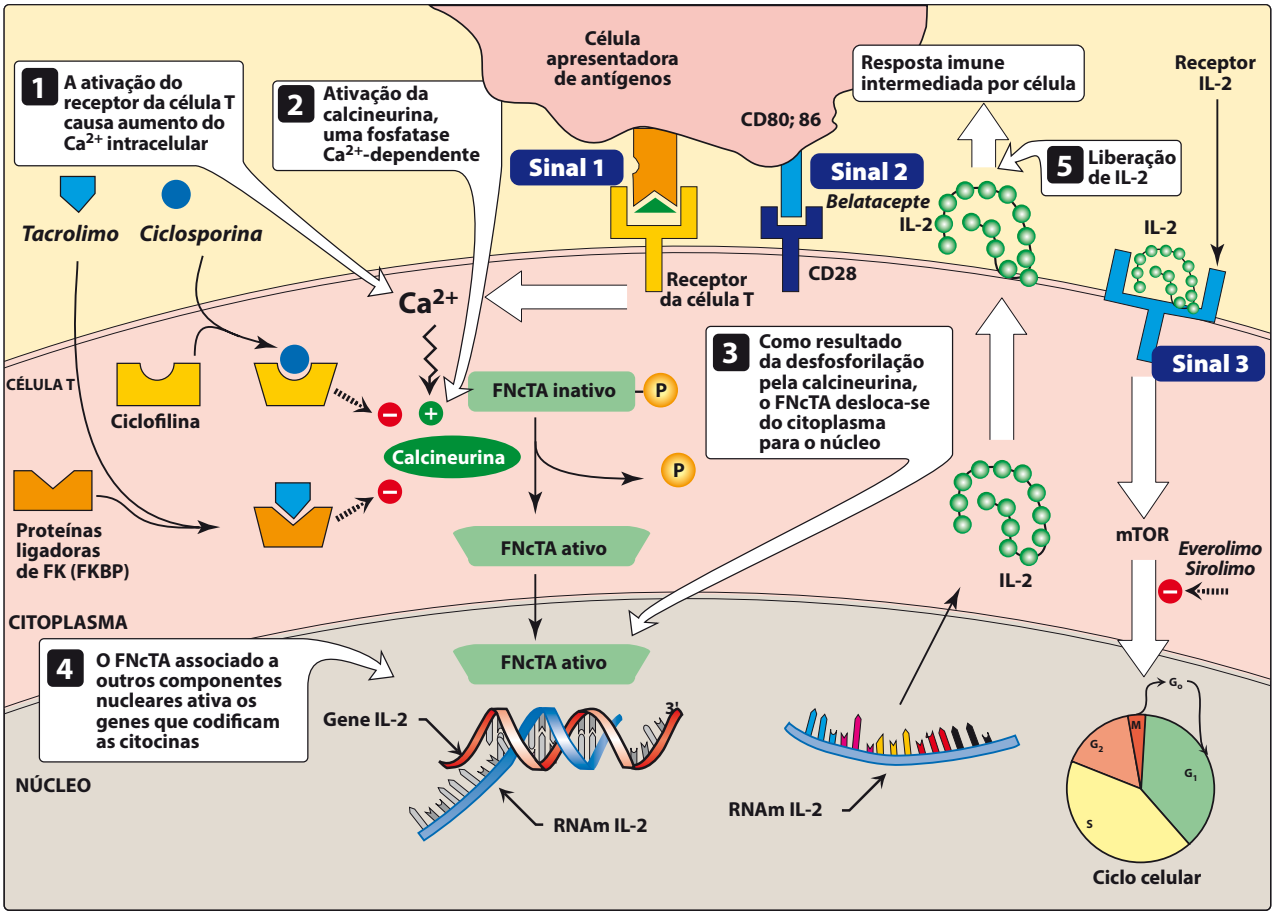



**Figura 47.3**

Mecanismo de ação de fármacos imunossupressores.

IL-2, interleucina 2; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos; FNcTA, fator nuclear citosólico de células T ativadas; RNAm, RNA mensageiro.

50% da *cilcosporina* se liga aos eritrócitos. A *ciclosporina* é extensamente biotransformada, primariamente pelo CYP3A4 hepático. (Nota: quando outros substratos dessa enzima são administrados concomitantemente, são observadas várias interações.) A excreção dos metabólitos é primariamente por via biliar, nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** Vários dos efeitos adversos causados pela *ciclosporina* são dose-dependentes. Portanto, é importante monitorar os níveis do fármaco no sangue. A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais comum e importante da *ciclosporina*; portanto, é crucial monitorar a função renal. A redução da dosagem pode reverter a nefrotoxicidade na maioria dos casos. (Nota: a coadministração de fármacos que também causam disfunção renal, como os aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroides, pode potencializar a nefrotoxicidade da *ciclosporina*.) Como pode ocorrer hepatotoxicidade, a função hepática deve ser avaliada periodicamente. Em pacientes que usam *ciclosporina*, infecções são comuns e podem ameaçar a vida. Infecções virais devido ao grupo herpes e ao citomegalovírus (CMV) são prevalentes. Em pacientes transplantados, pode ocorrer linfoma devido ao nível de imunossupressão. Outros efeitos indesejados incluem hipertensão,

booksmedicos.org

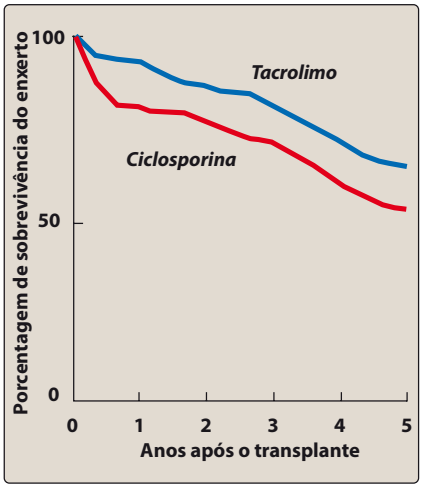



**Figura 47.4**

Sobrevivência de aloenxertos renais em pacientes tratados com *ciclosporina* ou *tacrolimo*.

hiperlipidemia, hiperpotassemia (deve-se evitar usar diuréticos poupadores de potássio nesses pacientes), tremores, hirsutismo, intolerância à glicose e hiperplasia gengival.

## B. Tacrolimo

O *tacrolimo*, outro inibidor da calcineurina, é um macrolídeo isolado de um fungo do solo, o *Streptomyces tsukubaensis*. Esse fármaco é preferido à *ciclosporina* devido a sua maior potência, a menos episódios de rejeição (Fig. 47.4) e ao efeito poupador de esteroide, reduzindo, assim, a probabilidade de efeitos adversos associados aos esteroides.

1. **Mecanismo de ação:** O *tacrolimo* exerce seu efeito imunossupressor da mesma forma que a *ciclosporina*, exceto por ele se ligar a uma imunofilina diferente, a FKBP-12 (de *FK-binding protein*, ou proteína ligadora FK) (Fig. 47.3), e o complexo se fixar à calcineurina.

2. **Usos terapêuticos:** Atualmente, o *tacrolimo* está aprovado para prevenir rejeição de rim e fígado (junto com glicocorticoides). Também é usado no transplante de coração e pâncreas e como tratamento de resgate em pacientes para os quais o tratamento padrão da rejeição falhou. Está aprovada uma preparação em pomada contra a dermatite atópica de moderada a grave, que não responde ao tratamento convencional.

3. **Farmacocinética:** O *tacrolimo* pode ser administrado por via oral ou IV. A via oral é preferida, mas, assim como ocorre com a *ciclosporina*, a absorção oral é incompleta e variável, exigindo ajustamento da dosagem. O *tacrolimo* é sujeito à biotransformação intestinal pela isoenzima CYP3A4/5 e é substrato da gpP. Juntos, esses mecanismos limitam a biodisponibilidade oral do *tacrolimo*. A absorção diminui se o fármaco for ingerido com alimentos ricos em gorduras ou carboidratos. O fármaco e seus metabólitos são excretados, primariamente, nas fezes.

4. **Efeitos adversos:** Nefrotoxicidade e neurotoxicidade (tremores, convulsões e alucinações) tendem a ser mais graves com *tacrolimo* do que com *ciclosporina*, mas o ajuste cuidadoso da dosagem pode minimizar esse problema. O desenvolvimento de diabetes melito dependente de insulina depois do transplante é um problema, especialmente em pacientes negros e hispânicos. Outras toxicidades são as mesmas da *ciclosporina*, exceto pelo fato de o *tacrolimo* não causar hirsutismo nem hiperplasia gengival, mas poder causar alopecia. Comparado à *ciclosporina*, o *tacrolimo* tem menor incidência de toxicidade cardiovascular, como hipertensão e hiperlipidemia, ambas comorbidades comuns em receptores de transplante renal. As interações medicamentosas são similares às da *ciclosporina*.

## C. Bloqueadores de coestimulação (belatacepte)

*O belatacepte*, um bloqueador de coestimulação de segunda geração, é uma proteína de fusão recombinante que atinge o segundo sinal da cascata de ativação da imunidade. É usado para tratamento imunossupressor de longa duração.

1. **Mecanismo de ação:** O *belatacepte* bloqueia a coestimulação dos linfócitos T mediada por CD28 (segundo sinal), ligando-se ao CD80 e ao CD86 nas CAAs. Isso impede os sinais estimulantes e

booksmedicos.org

promove a sobrevivência e a proliferação das células T e a produção de IL-2.

2. **Usos terapêuticos:** O *belatacepte* é usado em transplantes de rins, em combinação com *basiliximabe*, *micofenolato de mofetila* (*MMF*) e corticosteroides. Esse fármaco pode tomar o lugar dos inibidores da calcineurina na tentativa de evitar as complicações cardiovasculares, metabólicas e renais de longa duração e prejudiciais observadas com *ciclosporina* e *tacrolimo*. (Nota: o bloqueador de coestimulação de primeira geração, o *abatacepte*, está aprovado contra a artrite reumatoide.)

3. **Farmacocinética:** O *belatacepte* é o primeiro imunossupressor de manutenção de uso IV e dosificado em duas fases. A fase inicial, de dose alta, é administrada em intervalos mais frequentes. Na fase de manutenção, a dose diminui e é administrada uma vez por mês. A dosificação mensal pode ser benéfica para pacientes cuja aderência ao tratamento é um problema. A depuração do *belatacepte* não é afetada por idade, sexo, raça, função renal ou hepática.

4. **Efeitos adversos:** O *belatacepte* aumenta o risco de distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT), particularmente no SNC. Por isso, ele é contraindicado para pacientes que nunca foram expostos ao vírus Epstein-Barr (EBV, do inglês *Epstein-Barr virus*), uma causa comum de DLPT. A titulação sorológica para o EBV é obtida para confirmar a exposição. Os efeitos adversos comuns incluem anemia, diarreia, infecção do trato urinário e edema.

## D. Sirolimo

O *sirolimo* (também conhecido como *rapamicina*) é um macrolídeo obtido da fermentação de um fungo do solo, o *Streptomyces hygroscopicus*.

1. **Mecanismo de ação:** O *sirolimo* se liga à mesma proteína ligadora FK citoplasmática que o *tacrolimo (FKBP-12)*, mas, em vez de formar um complexo com a calcineurina, o *sirolimo* se une ao mTOR (uma cinase serina/treonina), interferindo com o terceiro sinal. (Nota: as proteínas TOR são essenciais para várias funções celulares, como progressão do ciclo celular, reparo de DNA, e como reguladores envolvidos na translação de proteínas.) A ligação do *sirolimo* ao mTOR bloqueia a progressão das células T ativadas da fase $G_1$ para a fase S do ciclo celular e, consequentemente, a proliferação dessas células (Fig. 47.5). Diferentemente da *ciclosporina* e do *tacrolimo*, o *sirolimo* não diminui a produção de IL-2, mas inibe a resposta celular à IL-2.

2. **Usos terapêuticos:** O *sirolimo* está aprovado para o uso em transplantes renais, juntamente com *ciclosporina* e corticosteroides. É permitido usar dosagens mais baixas desses fármacos e, assim, diminuir o seu potencial tóxico. A associação de *sirolimo* e *ciclosporina* é sinérgica, pois o *sirolimo* atua no final da cascata de ativação imune. Para limitar os efeitos adversos prolongados da *ciclosporina*, o *sirolimo* é usado com frequência em protocolos de retirada do inibidor da calcineurina em pacientes que permanecem sem rejeição durante os primeiros três meses pós-transplante. A ação antiproliferativa do *sirolimo* é valiosa na cardiologia, quando molas (*stents*) revestidas de *sirolimo* são usadas para inibir a reestenose dos vasos sanguíneos, diminuindo a proliferação das células endoteliais.

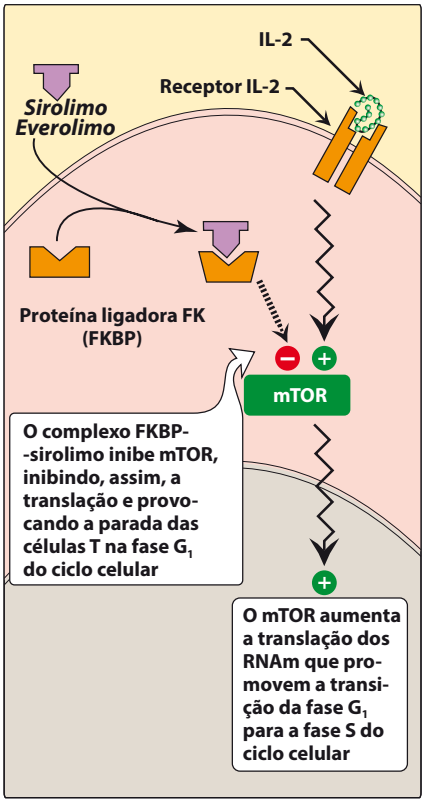



**Figura 47.5**

Mecanismo de ação do *sirolimo* e do *everolimo*.
mTOR, alvo da *rapamicina* em mamíferos (*sirolimo*); IL, interleucina; RNAm, RNA mensageiro.

booksmedicos.org

3. **Farmacocinética:** O *sirolimo* está disponível em solução oral e comprimido. Embora seja facilmente absorvido, refeições ricas em gordura podem diminuir a absorção. O *sirolimo* tem meia-vida longa (57-62 horas), permitindo dosificação única por dia. É recomendada dosagem de ataque ao iniciar o tratamento. Assim como a *ciclosporina* e o *tacrolimo*, o *sirolimo* é biotransformado pela isoenzima CYP3A4, é substrato para a gpP e tem interações medicamentosas similares. O *sirolimo* também aumenta a concentração de *ciclosporina*. Deve ser feita cuidadosa monitoração dos níveis sanguíneos dos dois fármacos para evitar a toxicidade.

4. **Efeitos adversos:** Um efeito adverso frequente do *sirolimo* é a hiperlipidemia (elevação do colesterol e triglicerídeos), o que pode exigir tratamento. A associação de *ciclosporina* e *sirolimo* é mais nefrotóxica do que a *ciclosporina* isolada, devido à interação entre os dois fármacos; assim, é necessário diminuir as dosagens. Outros efeitos indesejados são cefaleia, náusea, diarreia, leucopenia e trombocitopenia. Observou-se dificuldade de cicatrização em pacientes obesos e diabéticos que usaram *sirolimo*; isso pode ser problemático especialmente após transplantes e em pacientes que recebem corticosteroides.

### E. Everolimo

*O everolimo*, outro inibidor da mTOR, é aprovado para uso em transplantes renais. Ele também é indicado como tratamento de segunda opção em pacientes com carcinoma de células renais avançado.

1. **Mecanismo de ação:** O *everolimo* tem o mesmo mecanismo de ação do *sirolimo*. Ele inibe a ativação das células T, formando um complexo com o FKBP-12 e bloqueando subsequentemente o mTOR.

2. **Usos terapêuticos:** O *everolimo* é usado na prevenção da rejeição de transplantes renais em combinação com *basiliximabe*, *ciclosporina* e corticosteroides.

3. **Farmacocinética:** O *everolimo* é rapidamente absorvido, mas a absorção diminui com alimentos ricos em gorduras. Ele é substrato da CYP3A4 e da gpP; portanto, está sujeito às mesmas interações de fármacos dos imunossupressores apresentados previamente. O *everolimo* fixa-se avidamente aos eritrócitos. É recomendado monitorar sua concentração no sangue. Tem meia-vida muito mais curta do que a do *sirolimo*, necessitando de duas dosificações diárias. O *everolimo* aumenta a concentração da *ciclosporina*, aumentando, consequentemente, a sua nefrotoxicidade. Por isso, é recomendado seu uso com dosagens reduzidas de *ciclosporina*.

4. **Efeitos adversos:** O *everolimo* tem efeitos adversos similares aos do *sirolimo.* Um efeito adverso adicional é o angioedema, que pode aumentar com o uso simultâneo de inibidores da enzima conversora de angiotensina. Também existe o aumento do risco de trombose arterial e venosa renal, resultando na perda do transplante, normalmente nos primeiros 30 dias pós-transplante.

## III. ANTIMETABÓLITOS IMUNOSSUPRESSORES

Antimetabólitos imunossupressores, em geral, são usados em associação a corticosteroides e aos inibidores da calcineurina (*ciclosporina* e *tacrolimo*).

booksmedicos.org

## A. Azatioprina

A *azatioprina* foi um dos primeiros fármacos amplamente usados no transplante de órgãos. Ela é um pró-fármaco que primeiro é convertido em *6-mercaptopurina* (*6-MP*) e, então, ao nucleotídeo correspondente, o ácido tioinosínico. O efeito imunossupressor da *azatioprina* é conseguido pela analogia com o nucleotídeo. Os linfócitos são predominantemente afetados pelos efeitos citotóxicos da *azatioprina*, devido à rápida proliferação da resposta imune e à sua dependência da síntese de purinas, necessária para a divisão celular. Sua maior toxicidade não imune é a depressão da medula óssea. O uso concomitante com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou com *cotrimoxazol* em pacientes que sofreram transplante renal pode levar a uma resposta leucopênica exagerada. O *alopurinol*, usado no tratamento da gota, inibe significativamente a biotransformação da *azatioprina.* Por isso, a dosagem de *azatioprina* precisa ser reduzida. Náusea e êmese também são observadas. (Ver o Cap. 46 para discussão sobre a *6-MP*.)

## B. Micofenolato de mofetila

O *MMF* substituiu amplamente a *azatioprina*, por oferecer mais segurança e eficácia para prolongar a sobrevida do enxerto. O *MMF* tem sido usado com sucesso nos transplantes de coração, rins e fígado. Como éster, ele é rapidamente hidrolisado no TGI a ácido micofenólico. Este é um inibidor não competitivo, reversível e potente da desidrogenase do monofosfato de inosina, que bloqueia a formação de guanosina fosfato. Assim, como a *6-MP*, ele priva as células T e B em proliferação rápida de um componente-chave dos ácidos nucleicos (Fig. 47.6). (Nota: os linfócitos não têm uma via alternativa para a síntese de purinas, por isso dependem da produção de purinas.) O ácido micofenólico é rápida e quase completamente absorvido após a administração por via oral. O metabólito glicuronídeo é excretado predominantemente na urina. Os efeitos adversos mais comuns do *MMF* são gastrintestinais (GI), incluindo diarreia, náuseas, êmese e dor abdominal. Dosagens altas de *MMF* estão associadas ao maior risco de infecção por CMV. A administração simultânea com antiácidos contendo magnésio ou alumínio, ou com *colestiramina*, pode diminuir a absorção do fármaco.

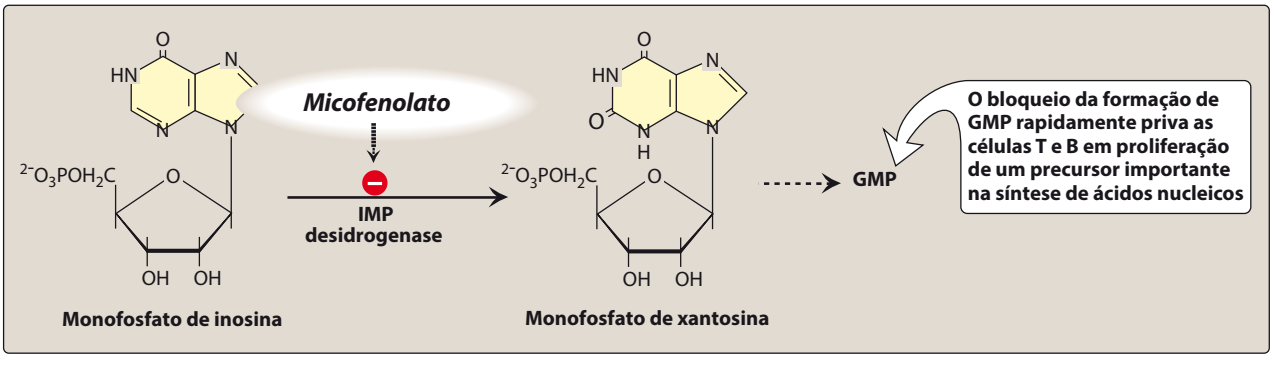



**Figura 47.6**

Mecanismo de ação do *micofenolato*.
GMP, monofosfato de guanosina.

booksmedicos.org

### C. Micofenolato sódico com revestimento entérico

Em um esforço para minimizar os efeitos GI associados ao *MMF*, foi desenvolvido o *micofenolato sódico*, contido em formulação de liberação prolongada, para liberação no pH neutro do intestino delgado. Essa formulação é equivalente ao *MMF* na prevenção dos episódios agudos de rejeição nos receptores de transplantes renal. Contudo, a taxa de efeitos adversos GI é similar à taxa do *MMF*.

## IV. ANTICORPOS

O uso de anticorpos tem um papel importante no prolongamento da vida do aloenxerto. (Nota: um aloenxerto é o transplante de um órgão ou tecido de uma pessoa para outra não geneticamente idêntica.) Os anticorpos são preparados pela imunização de coelhos ou cavalos com células linfoides humanas (produzindo uma mistura de anticorpos policlonais ou monoclonais) ou por tecnologia de hibridoma (produzindo anticorpos monoclonais antígeno-específicos). Os hibridomas são produzidos pela fusão de células produtoras de anticorpos de camundongos com células tumorais. Avaliam-se as células híbridas são selecionadas e clonadas, e a especificidade do anticorpo dos clones. Os clones de interesse podem ser cultivados em grandes volumes, produzindo quantidades clinicamente úteis do anticorpo desejado. Técnicas de DNA recombinante também podem ser usadas para substituir parte da sequência gênica do camundongo com material genético humano, "humanizando", assim, os anticorpos produzidos e tornando-os menos antigênicos. A denominação dos anticorpos monoclonais contém, convencionalmente, a sílaba "xi" ou "zu" antes do sufixo se eles forem quimerizados ou humanizados, respectivamente. O sufixo "mabe" (de *monoclonal antibody*, ou anticorpo monoclonal) identifica a categoria do fármaco. Os anticorpos policlonais, embora relativamente baratos para produzir, são variáveis e menos específicos, o que contrasta com os anticorpos monoclonais, que são homogêneos e específicos.

### A. Globulinas antitimócitos

As globulinas antitimócitos são anticorpos policlonais usados primariamente no momento do transplante para prevenir a rejeição precoce do aloenxerto, juntamente com outros imunossupressores. Eles podem ser usados também para tratar episódios de rejeição grave ou aguda resistente aos corticosteroides. Os anticorpos se ligam à superfície dos linfócitos T circulantes, os quais sofrem várias reações, como destruição mediada por complemento, citotoxicidade dependente do anticorpo, apoptose e opsonização. As células ligadas ao anticorpo são fagocitadas no fígado e no baço, resultando em linfopenia e comprometimento das respostas das células T. Os anticorpos são infundidos lentamente por via IV, e suas meias-vidas variam entre 3 e 9 dias. Como o mecanismo de anticorpos humorais permanece ativo, podem se formar os anticorpos contra essas proteínas estranhas. (Nota: com os anticorpos humanizados, isso não é um problema.) Outros efeitos adversos incluem calafrios, febre, leucopenia, trombocitopenia, infecções por CMV ou outros vírus, e urticária.

### B. Muromonabe-CD3

*O muromonabe-CD3* (*OKT3*) é um anticorpo monoclonal murino direcionado contra o antígeno glicoproteína CD3 das células T humanas. O

booksmedicos.org

*muromonabe-CD3* foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para uso clínico, em 1986, indicado para o tratamento de rejeições agudas resistentes a corticosteroides de aloenxertos de rins, coração e fígado. Esse fármaco foi descontinuado devido à disponibilidade de novos produtos biológicos com eficácia similar e menos efeitos adversos.

### C. Basiliximabe

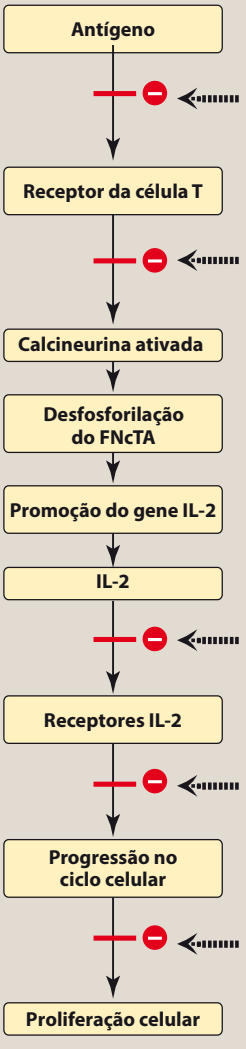
A antigenicidade e a meia-vida sérica curta do anticorpo monoclonal murino foram evitadas pela substituição da maioria das sequências de aminoácidos murinos pela sequência humana por meio de engenharia genética. O *basiliximabe* é considerado "quimerizado", pois é constituído de 25% de proteínas murinas e 75% de proteínas humanas. (Nota: anticorpos monoclonais "humanizados" [p. ex., *trastuzumabe* usado contra o câncer de mama; ver Capítulo 46] tem extensões menores de proteínas não humanas.) O *basiliximabe* é aprovado para a profilaxia da rejeição aguda no transplante renal em associação com *ciclosporina* e corticosteroides. Ele não é usado contra rejeições em andamento. *O basiliximabe* é um anticorpo antiCD25 que se fixa na cadeia $\alpha$ do receptor IL-2 em células T ativadas e, assim, interfere na proliferação dessas células. O bloqueio desse receptor frustra a habilidade de qualquer estímulo antigênico ativar o sistema de célula T. *O basiliximabe* é administrado por infusão IV. Sua meia-vida no soro é de cerca de 7 dias. Em geral, são feitas duas administrações: a primeira 2 horas antes do transplante, e a segunda 4 dias após a cirurgia. O fármaco geralmente é bem tolerado, com toxicidade GI como principal efeito adverso.

Um resumo dos principais imunossupressores é apresentado na Figura 47.7.

## V. CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides foram os primeiros fármacos usados como imunossupressores em transplantes e em várias doenças autoimunes. Eles continuam sendo um dos alicerces na atenuação dos episódios de rejeição. Nos transplantes, os fármacos mais comuns são a *prednisona* e a *metilprednisolona*. Nas condições autoimunes são usados prednisona e prednisolona. (Nota: nos transplantes, eles são usados em associação aos fármacos descritos previamente neste capítulo.) Os esteroides são usados para suprimir a rejeição aguda de aloenxertos de órgãos sólidos e em doenças "enxerto *versus* hospedeiro" crônicas. Além disso, eles também são eficazes contra uma variedade de condições autoimunes, incluindo a artrite reumatoide refratária, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite temporal e a asma. O mecanismo exato responsável pela ação imunossupressora dos corticosteroides não é claro. Os linfócitos T são os mais atingidos. Os esteroides são capazes de reduzir rapidamente a população de linfócitos por lise ou redistribuição. Entrando nas células, eles se ligam ao receptor glicocorticoide. O complexo entra no núcleo e regula a transcrição do DNA. Entre os genes afetados, estão os envolvidos com as respostas inflamatórias. O uso desses fármacos está associado a numerosos efeitos adversos. Por exemplo, eles são diabetogênicos e podem causar hipercolesterolemia, cataratas, osteoporose e hipertensão, quando o uso é prolongado. Consequentemente, são feitos esforços para reduzir ou eliminar o uso de esteroides na manutenção dos aloenxertos.

booksmedicos.org




| FÁRMACO | AÇÃO | EFEITOS ADVERSOS |
|---|---|---|
| Globulinas antitimócitos | Destruição dos linfócitos T | Acentuada imunossupressão, febre, calafrios e infecção por citomegalovírus |
| *Muromonabe-CD3* | Destruição dos linfócitos T | Síndrome de liberação de citocinas |
| *Ciclosporina* | Bloqueia a calcineurina e inibe a síntese de IL-2 | Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, hiperpotassemia, hiperplasia gengival e hirsutismo |
| *Tacrolimo (FK506)* | Bloqueia a calcineurina e inibe a síntese de IL-2 | Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, diabetes, alopecia, diarreia |
| *Basiliximabe* | Bloqueia o receptor IL-2 | Distúrbios gastrintestinais |
| *Sirolimo* | Bloqueia a proliferação celular estimulada por citocina | Hiperlipidemia, trombocitopenia, leucopenia, cefaleia, náuseas, retardo na cicatrização |
| *Everolimo* | Bloqueia a proliferação celular estimulada por citocina | Hiperlipidemia, constipação, retardo na cicatrização, anemia, angioedema |
| *Azatioprina* | Inibe a síntese de purinas | Supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, trombocitopenia, anemia e neoplasia |
| *Micofenolato de mofetila* | Inibe a síntese de purinas | Desconforto gastrintestinal, náusea, diarreia, leucopenia, tumores, maior suscetibilidade às infecções |

**Figura 47.7**

Local de ação dos imunossupressores.
IL-2, interleucina 2; FNcTA, fator nuclear citosólico de células T ativadas.

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

47.1 Um homem de 45 anos, receptor de transplante renal há 3 meses e mantido com *prednisona*, *ciclosporina* e *MMF*, revela aumento dos níveis de creatinina e biópsia renal que indica grave rejeição. Qual dos seguintes tratamentos seria apropriado?

A. Aumento da dosagem de *prednisona*.
B. Hemodiálise.
C. Tratamento com globulina de coelhos antitimócitos.
D. Tratamento com *sirolimo*.
E. Tratamento com *azatioprina*.

Resposta correta = C. Aparentemente, o paciente está sofrendo rejeição aguda do rim. O tratamento mais eficaz seria a administração de um anticorpo. O aumento da dosagem de *prednisona* pode ter algum efeito, mas não é suficiente para impedir a rejeição. O *sirolimo* é usado profilaticamente, junto à *ciclosporina*, para prevenir a rejeição renal, mas é menos eficaz quando o processo já está acontecendo. Além disso, a associação de *sirolimo* à *ciclosporina* é mais nefrotóxica do que a *ciclosporina* isolada. A *azatioprina* não tem vantagens sobre o *MMF*.

booksmedicos.org

47.2 Todas as seguintes combinações de imunossupressores são razoáveis, EXCETO:

A. *Basiliximabe*, *belatacepte*, *MMF* e *prednisona*.
B. *Timoglobulina*, *ciclosporina*, *azatioprina* e *prednisona*.
C. *Tacrolimo*, *MMF* e *prednisona*.
D. *Tacrolimo*, *ciclosporina* e *prednisona*.
E. *Tacrolimo*, *sirolimo* e *prednisona*.

Resposta correta = D. O *tacrolimo* e a *ciclosporina* são inibidores da calcineurina e têm o mesmo mecanismo de ação. Os imunossupressores devem atuar sinergicamente em diferentes locais da cascata de ativação das células T. Além disso, ambos são extremamente nefrotóxicos e, quando usados juntos, causam dano ao paciente.

47.3 Qual dos seguintes fármacos usados para prevenir a rejeição de aloenxertos pode causar hiperlipidemia?

A. *Azatioprina.*
B. *Basiliximabe.*
C. *Belatacepte.*
D. *MMF.*
E. *Sirolimo.*

Resposta correta = E. Os pacientes que recebem *sirolimo* podem ter aumento dos níveis de colesterol e de triglicerídeos, controlado com o uso de estatinas. Nenhum dos demais fármacos apresenta esse efeito adverso.

47.4 Qual dos seguintes fármacos inibe especificamente a calcineurina nos linfócitos T ativados?

A. *Basiliximabe.*
B. *Tacrolimo.*
C. *Prednisona.*
D. *Sirolimo.*
E. *MMF.*

Resposta correta = B. O *tacrolimo* se liga à FKBP-12, que, por sua vez, inibe a calcineurina e interfere na cascata de reações que sintetizam a IL-2 e leva à proliferação de linfócitos T. Ainda que o *basiliximabe* também interfira na proliferação dos linfócitos T, ele não o faz por ligação ao local CD25 no receptor IL-2. A *prednisona* pode afetar não só a proliferação das células T, mas também a das células B, sendo, portanto, inespecífica. O *sirolimo*, embora se ligue à FKBP-12, não inibe a calcineurina. O *MMF* exerce sua ação imunossupressora inibindo a desidrogenase do monofosfato de inosina e privando, assim, as células de guanosina, componente-chave dos ácidos nucleicos.

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# 48 Toxicologia clínica

Dawn Sollee

## I. RESUMO

Por milhares de anos, os venenos e o seu estudo (toxicologia) teceram uma rica malha de experiências humanas. Homer e Aristóteles descreveram a seta envenenada; Sócrates foi morto envenenado com cicuta; Cleópatra usou uma serpente africana para se suicidar; a intoxicação com chumbo pode ter contribuído para o declínio do império romano; Marilyn Monroe, Elvis Presley e o ator Heath Ledger morreram com doses excessivas de medicamentos sujeitos a prescrição obrigatória. As toxinas podem ser inaladas, aspiradas, ingeridas por via oral, injetadas ou absorvidas pela pele (Fig. 48.1). Uma vez no interior do organismo, alguns dos alvos comuns de toxicidades incluem o sistema nervoso central (SNC), os pulmões, os rins, o coração, o fígado, o sangue e até mesmo o complexo equilíbrio ácido/base-eletrolítico. O entendimento dos variados mecanismos de toxicidade ajuda a explicar as manifestações clinicas e é a base para definir o tratamento. Este capítulo oferece uma visão geral da conduta de emergência com pacientes intoxicados. Além disso, é apresentado breve resumo de algumas das substâncias tóxicas mais comuns e interessantes, seus mecanismos, apresentações clínicas e manejo clínico.

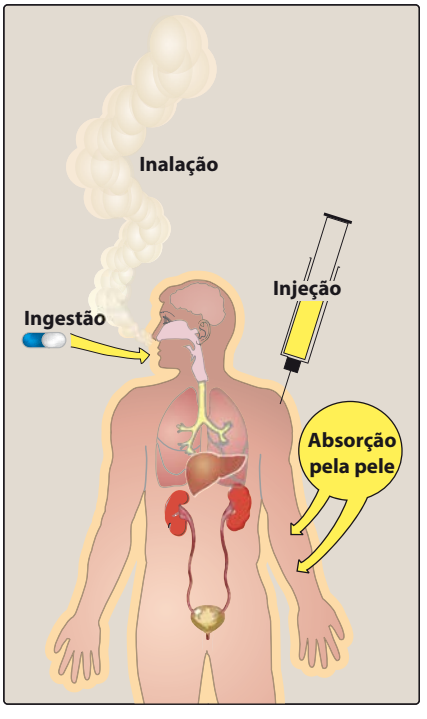



**Figura 48.1**
Vias de exposição a substâncias tóxicas.

## II. TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA EM PACIENTES INTOXICADOS

O primeiro princípio para o manejo do paciente intoxicado é tratar o paciente e não o veneno. Inicialmente, avaliam-se as vias aéreas, a respiração e a circulação, juntamente com outros efeitos tóxicos que colocam em risco a sobrevivência (p. ex., aumento ou queda acentuados da pressão arterial, frequência cardíaca, respiração, temperatura corporal ou qualquer disritmia perigosa). Os distúrbios eletrolíticos e acidobásicos, junto com a determinação dos níveis sanguíneos de *paracetamol* e salicilato, podem ser avaliados com os resultados laboratoriais. Após a administração de oxigênio, deve-se instalar acesso intravenoso e colocar o paciente em monitoração cardíaca; administração de "coquetel de coma" deve ser considerada como possibilidade diagnóstica e terapêutica em pacientes envenenados e com alteração do estado mental. O "coquetel de coma" consiste de dextrose intravenosa

booksmedicos.org

para combater a hipoglicemia, possível causa de alteração do estado mental; *naloxona* para tratar eventual toxicidade por opioide; ou *clonidina* e *tiamina* contra a encefalopatia de Wernicke, causada pelo *etanol*. (Nota: a hipoglicemia pode ser causada por hipoglicemiantes orais, pela *insulina* pela planta *ackee* e pelo etanol.)

### A. Descontaminação

Com o paciente estabilizado, pode ocorrer a avaliação para descontaminação. Isso pode incluir a lavagem dos olhos com solução salina ou água tépida até obter pH neutro, no caso de exposições oculares; lavagem da pele, em caso de exposições cutâneas; e descontaminação gastrintestinal (GI) com lavagem gástrica, administração de carvão ativado ou irrigação intestinal total (utilizando solução balanceada de eletrólitos em polietilenoglicol), no caso de ingestões. Várias substâncias não se adsorvem ao carvão ativado (p. ex., chumbo e outros metais pesados, *ferro*, *potássio* e alcoóis), limitando o uso do carvão ativado, exceto se houver substâncias coingeridas.

### B. Aceleração da eliminação

1. **Hemodiálise:** A eliminação de alguns medicamentos/toxinas pode ser acelerada pela hemodiálise, se forem atendidas certas propriedades: baixa ligação a proteínas, pequeno volume de distribuição, baixa massa molecular e hidrossolubilidade da substância. Alguns exemplos de medicações ou substâncias que podem ser removidas com a hemodiálise incluem metanol, etilenoglicol, salicilatos, *teofilina*, *fenobarbital* e *lítio*.

2. **Alcalinização urinária:** A alcalinização da urina acelera a eliminação de salicilatos e do *fenobarbital.* O aumento do pH da urina com *bicarbonato de sódio* intravenoso ioniza a substância, evitando sua reabsorção e aprisionando-a na urina, para ser eliminada pelos rins. O objetivo é um pH urinário de 7,5 a 8; já o pH sérico não deve exceder 7,55.

3. **Doses múltiplas de carvão ativado:** O tratamento com doses múltiplas de carvão ativado acelera a eliminação de certas substâncias (p. ex., *teofilina*, *fenobarbital*, *digoxina*, *carbamazepina*, *ácido valproico*), pois cria um gradiente por meio do lúmen intestinal. As medicações se deslocam das áreas de concentração alta para as de concentração baixa, fazendo que medicamentos já absorvidos retornem ao intestino para serem adsorvidos ao carvão ativado presente. Além disso, o carvão ativado bloqueia a reabsorção de medicações que passam pela recirculação enteroepática (como a *fenitoína*), adsorvendo a substância a ele. Ruídos intestinais devem estar presentes antes da administração de cada dose de carvão para assegurar os movimentos do trato GI (TGI) e evitar a obstrução.

## III. TOXICIDADES FARMACÊUTICAS E OCUPACIONAIS SELECIONADAS

### A. Paracetamol (acetaminofeno)

*O paracetamol* provoca intoxicação quando a sua via de biotransformação usual se torna saturada. Normalmente, o *paracetamol* é biotransformado por sulfatação, glicuronidação e N-hidroxilação pelo sistema

booksmedicos.org

CYP450. Quando é ingerida quantidade tóxica de *paracetamol*, os dois primeiros processos são saturados, e mais *paracetamol* é biotransformado pelo CYP450 ao metabólito hepatotóxico (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina, ou NAPQI). Em ingestões terapêuticas de *paracetamol*, o fígado produz glutationa, que desintoxica o NAPQI. Contudo, na dosagem excessiva, a glutationa se esgota, deixando o metabólito livre para provocar toxicidade. Há quatro fases típicas que descrevem a toxicidade por *paracetamol* (Fig. 48.2). O antídoto para toxicidade por *paracetamol*, a *N-acetilcisteína* (*NAC*), atua inicialmente como precursor e substituto de glutationa, e auxilia com a sulfatação. Depois, a *NAC* pode funcionar como um antioxidante e ajudar na recuperação. A *NAC* é mais eficaz se for iniciada entre 8 e 10 horas após a ingestão de paracetamol. O nomograma de Rumack-Matthew (Fig. 48.3), baseado no tempo decorrido desde a ingestão e na concentração sérica de *paracetamol*,

**Fase 1 (0 a 24 h):** Perda de apetite, náuseas, êmese, mal estar geral

**Fase 2 (24 a 72 h):** Dor abdominal, aumento das enzimas hepáticas

**Fase 3 (72 a 96 h):** Necrose hepática, icterícia, encefalopatia, insuficiência renal e morte

**Fase 4 (> 4 dias a 2 semanas):** Resolução completa dos sintomas e insuficiência orgânica

**Figura 48.2**

Fases da toxicidade por *paracetamol*.

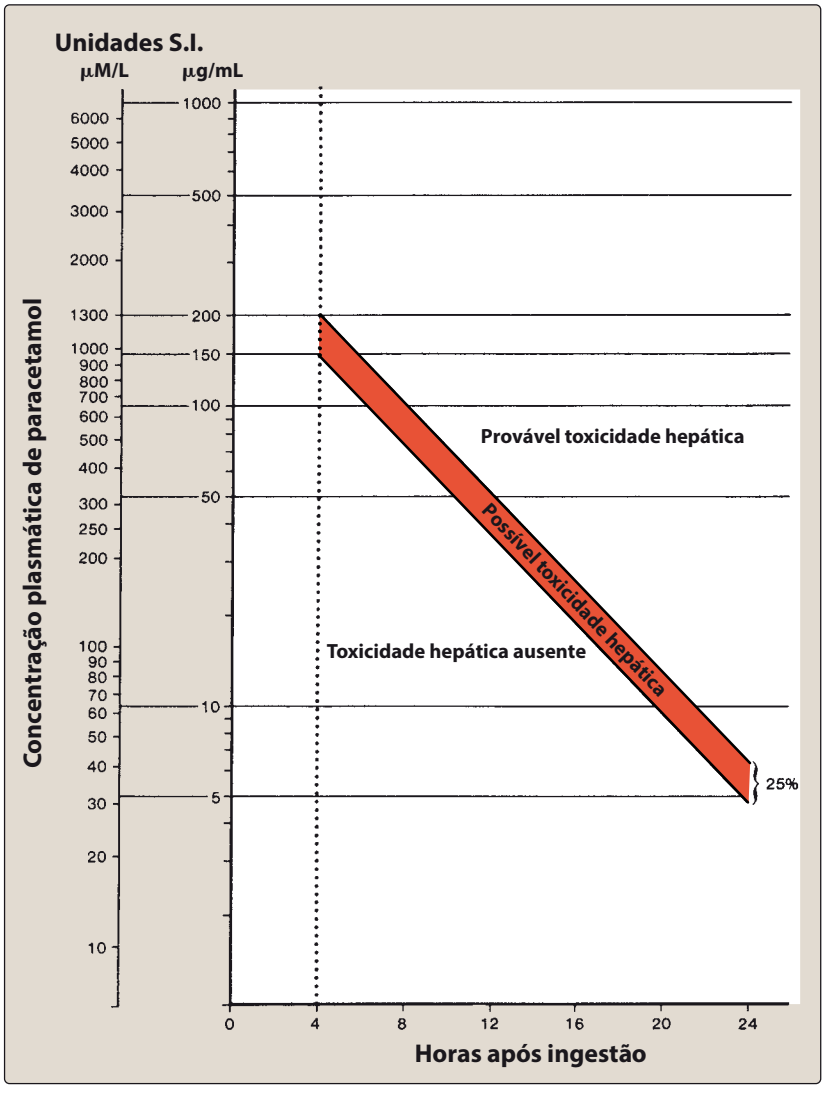



**Figura 48.3**

Nomograma de Rumack-Matthew para a intoxicação com *paracetamol*. Concentração de *paracetamol* lançada contra tempo após a exposição, para prever a toxicidade potencial e o uso de antídoto.

booksmedicos.org

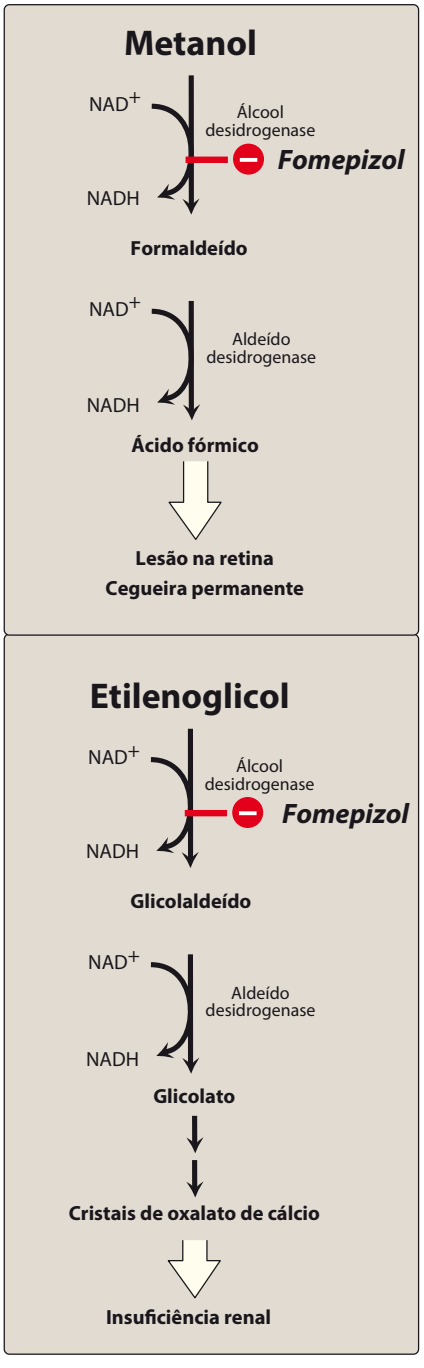



**Figura 48.4**

Biotransformação do metanol e do etilenoglicol.

é utilizado após ingestão aguda para determinar se o tratamento com *NAC* é necessário. O nomograma é útil para ingestões agudas de *paracetamol*, quando a concentração pode ser obtida entre 4 e 24 horas após a ingestão.

## B. Alcoóis

1. **Metanol (álcool de madeira) e etilenoglicol:** O metanol é encontrado em líquidos para limpar vidros e em combustíveis para aeromodelos. Já o etilenoglicol é encontrado em anticongelantes de radiadores. Esses alcoóis primários são relativamente não tóxicos e causam, principalmente, sedação. Contudo, o metanol e o etilenoglicol são oxidados em produtos tóxicos: ácido fórmico, no caso do metanol, e ácidos glicólico, glioxílico e oxálico, no caso do etilenoglicol. O *fomepizol* inibe essa via oxidativa bloqueando a álcool desidrogenase. Ele inibe a formação de metabólitos tóxicos, permitindo que o álcool precursor seja excretado pelos rins (Fig. 48.4). A hemodiálise é usada com frequência para remover os ácidos tóxicos já formados. Além disso, são administrados cofatores para estimular a biotransformação em metabólitos não tóxicos (*folato* para o metanol, *tiamina* e *piridoxina* para o etilenoglicol). Se não for tratada, a ingestão de metanol pode produzir cegueira, acidose metabólica, convulsões e coma. A ingestão de etilenoglicol pode causar insuficiência renal, hipocalcemia, acidose metabólica e insuficiência cardíaca.

2. **Isopropanol (álcool isopropílico, álcool de fricção):** Este álcool secundário é biotransformado em acetona via álcool desidrogenase. A acetona não pode ser oxidada em ácidos carboxílicos e, assim, ocorre acidemia. O isopropanol é conhecido como depressor do SNC (é aproximadamente duas vezes mais tóxico do que o etanol) e irritante GI. Não é necessário antídoto para tratar a ingestão de álcool isopropílico.

## C. Monóxido de carbono

O monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro e insípido, o que o torna imperceptível pelos indivíduos sem um detector apropriado. Ele é um subproduto da combustão de materiais orgânicos. As fontes comuns incluem automóveis, ambientes mal ventilados, lareiras, caldeiras à base de lenha, aquecedores ambientais a querosene, fogueiras domésticas e churrasqueiras a carvão. Após inalação, o monóxido de carbono se liga rapidamente à hemoglobina, resultando em carboxiemoglobina. A afinidade de ligação do monóxido de carbono é de 230 a 270 vezes maior do que a do oxigênio. Como consequência, mesmo baixas concentrações no ar podem produzir níveis significativos de carboxiemoglobina. Além disso, o monóxido de carbono aumenta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio em outros locais fixadores de oxigênio. Essa fixação de alta afinidade do oxigênio impede a sua entrega aos tecidos, diminuindo ainda mais a sua oferta (Fig. 48.5). A ocorrência desse sangue altamente oxigenado pode produzir pele "cor de cereja". A intoxicação por monóxido de carbono também pode ocorrer após inalação ou ingestão de cloreto de metileno, encontrado em decapantes. Uma vez absorvido, o cloreto de metileno é biotransformado no fígado em monóxido de carbono pela via CYP450. Os sintomas da intoxicação com monóxido de carbono são consistentes com hipóxia, e o cérebro e o coração apresentam maior sensibilidade. Os sintomas incluem cefaleia, dispneia, letargia, confusão

booksmedicos.org

e sonolência, e exposição a concentrações maiores pode levar a convulsões, coma e morte. A conduta com o paciente intoxicado inclui a imediata remoção da fonte de monóxido de carbono e a colocação de máscara facial ou tubo endotraqueal para a respiração de oxigênio puro sem recirculação. Para pacientes com intoxicação grave, é indicada a oxigenação em câmara hiperbárica.

## D. Cianeto

O cianeto é apenas um dos produtos tóxicos da combustão de incêndios ou fogueiras domésticas. Além disso, os cianetos são usados em galvanoplastia. Cianeto de hidrogênio pode ser formado durante a revelação de fotografias e o refinamento de petróleo. Ao ser absorvido, o cianeto se liga rapidamente a várias metaloenzimas, tornando-as inativas. Sua principal toxicidade ocorre como resultado da inativação das enzimas citocromo-oxidases (citocromo $A_3$), levando à inibição da respiração celular. Assim, mesmo na presença de oxigênio, os tecidos que exigem elevado aporte de oxigênio são prejudicados, como o cérebro e o coração. A morte pode ocorrer rapidamente devido à parada respiratória da fosforilação oxidativa e da produção de trifosfato de adenosina (ATP). O antídoto mais recentemente desenvolvido, a *hidroxocobalamina* (vitamina $B_{12A}$), é administrada por via intravenosa (IV) para fixar o cianeto e produzir *cianocobalamina* (vitamina $B_{12}$), sem a preocupação de causar hipotensão ou produzir metemoglobina. O antídoto antigo compreendia *nitrito de sódio* para formar cianometemoglobina e *tiossulfato de sódio* para acelerar a produção de tiocianato, o qual é muito menos tóxico que o cianeto e também é excretado rapidamente na urina. Em pacientes que inalaram fumaça e foram intoxicados com cianeto, a indução de metemoglobina com *nitrito de sódio* deve ser evitada, a menos que as concentrações de carboxiemoglobina estejam abaixo de 10%. Do contrário, a capacidade de transportar oxigênio do sangue se torna muito baixa.

## E. Ferro

No passado, a ingestão de ferro foi a causa líder de mortes por envenenamento de crianças. Contudo, a incidência de toxicidade pediátrica por ferro diminuiu acentuadamente nas últimas duas décadas, devido à educação e a mudanças nas embalagens. O ferro é radiopaco. Assim, uma radiografia abdominal pode revelar se o produto contém concentração suficiente de ferro elementar. Podem-se esperar efeitos tóxicos com apenas 20 mg/kg de ferro elementar, e dosagens de 60 mg/kg podem ser letais. Cada sal de ferro contém concentração diferente de ferro elementar (Fig. 48.6). Com base na quantidade ingerida, na massa corpórea do paciente e na concentração de ferro elementar, pode-se avaliar a toxicidade potencial. Deve ser medida a concentração sérica de ferro, pois níveis de 500 e 1.000 μg/dL foram associados a choque, e níveis mais altos do que 1.000 μg/dL, à morbidade e à mortalidade. Se for ingerida uma quantidade significativa de ferro, o paciente apresentará náusea, êmese e dor abdominal. Dependendo da quantidade de ferro elementar ingerida, o paciente pode apresentar um período de latência ou evoluir rapidamente para hipovolemia, acidose metabólica, hipotensão e coagulopatia. Finalmente, pode ocorrer insuficiência hepática, insuficiência multissistemas, coma e morte. A *desferroxamina*, um quelante ferro-específico, fixa o ferro livre formando ferrioxamina, que é excretada na urina. A via IV é a preferida; pode ocorrer hipotensão se a *desferroxamina* for administrada em bólus em vez de infusão contínua.

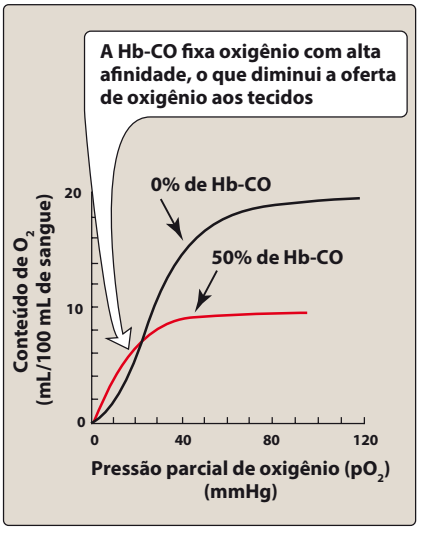



**Figura 48.5**

Efeito do monóxido de carbono na afinidade da hemoglobina por oxigênio.
HbCO, hemoglobina-monóxido de carbono.

| CONTEÚDO | FERRO ELEMENTAR (%) |
|---|---|
| *Fumarato ferroso* | 33 |
| *Gliconato ferroso* | 12 |
| *Sulfato ferroso* | 20 |

**Figura 48.6**

Ferro elementar presente em várias preparações.

booksmedicos.org

## F. Chumbo

O chumbo é ubíquo no meio ambiente, com fontes de exposição que incluem pinturas antigas, água potável, poluição industrial, alimentos e pós contaminados. Entretanto, com a eliminação do chumbo tetraetila da gasolina durante a metade da década de 1980, nos EUA,* a exposição ambiental ao chumbo orgânico foi reduzida; a maioria das exposições crônicas ocorre por sais inorgânicos de chumbo, como os das tintas usadas em residências construídas antes de 1978. Sabe-se que há diferenças na absorção do chumbo ingerido conforme a idade. Os adultos absorvem cerca de 10% da dose ingerida, e as crianças absorvem cerca de 40%. As formas inorgânicas de chumbo são distribuídas inicialmente aos tecidos moles e mais lentamente se redistribuem aos ossos, dentes e cabelos. Quando o chumbo se dirige aos ossos, ele impede a formação de um osso novo e causa aumento na deposição de cálcio nos ossos longos, o que é visível por raio X. O chumbo ingerido é radiopaco, podendo aparecer na radiografia abdominal se estiver presente no TGI. O chumbo tem meia-vida no sangue de cerca de 1 a 2 meses; nos ossos, a meia-vida é de 20 a 30 anos. A exposição crônica ao chumbo pode ter efeitos graves em diversos tecidos (Fig. 48.7).

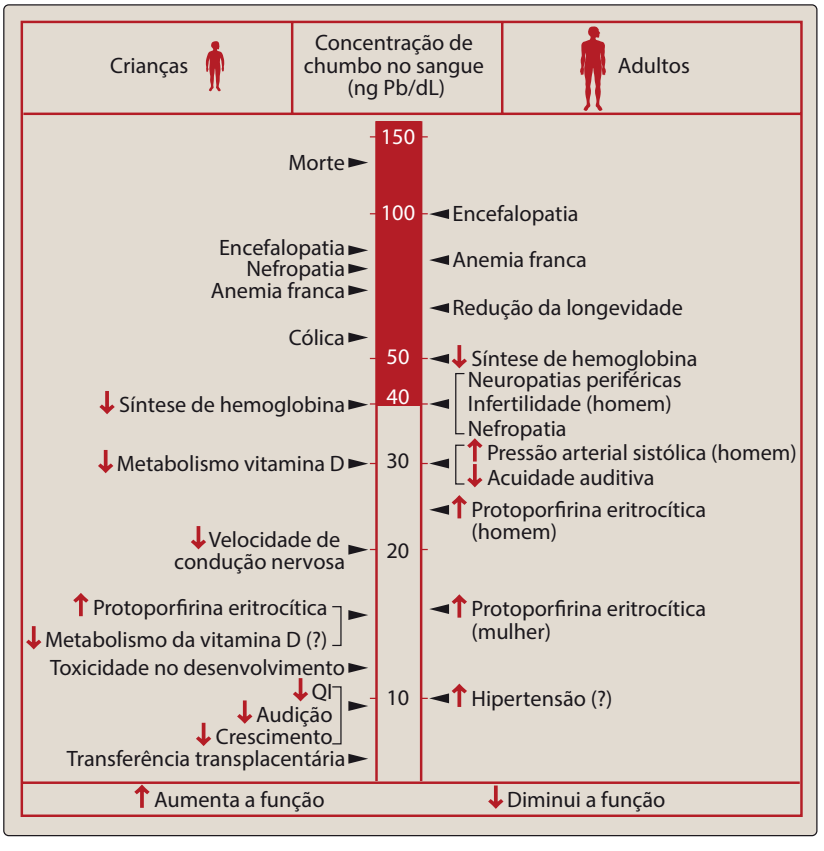



**Figura 48.7**

Comparação dos efeitos do chumbo em crianças e adultos.

* N. de R.T. De acordo com o site da Petrobrás, o Brasil, em 1989, foi um dos primeiros países a retirar o chumbo de suas gasolinas automotivas (http://www.br.com.br/wps/portal/portalconteudo/deolhonocombustivel, capturado em 10/03/2016).

booksmedicos.org

1. **SNC:** Os efeitos do chumbo no SNC são frequentemente denominados encefalopatia plúmbica. Os sintomas incluem cefaleia, confusão, inépcia, insônia, fadiga e dificuldade de concentração. Conforme a doença avança, podem ocorrer convulsões crônicas e coma. Mortes são raras, devido à possibilidade de tratar a intoxicação com quelantes. As crianças são mais suscetíveis do que os adultos aos efeitos do chumbo no SNC. Além disso, níveis séricos de 5-20 μg/dL em crianças diminuem o QI na ausência de outros sintomas. É estimado que, nos EUA, cerca de 9% das crianças podem ter níveis séricos acima de 10 μg/dL.

2. **Sistema GI:** Os sintomas iniciais incluem desconforto e constipação (e ocasionalmente diarreia). Se a exposição for maior, podem ocorrer espasmos intestinais dolorosos.

3. **Sangue:** O chumbo tem efeitos complexos nos constituintes do sangue, levando à anemia microcítica hipocrômica como resultado do encurtamento da vida do eritrócito e da desorganização da síntese do heme. Níveis de chumbo no sangue podem ser usados para diagnosticar a intoxicação por chumbo desde que a concentração seja maior do que 25 μg/dL.

Múltiplos quelantes podem ser usados no tratamento da intoxicação por chumbo. Em crianças, quando os níveis são maiores do que 45 μg/dL e menores do que 70 μg/dL, o *succímer* (*ácido dimercaptosuccínico*, *DMSA*), um quelante de uso oral, é o tratamento de escolha. Quando a concentração for acima de 70 μg/dL ou houver encefalopatia, é necessário tratamento parenteral duplo com uso intramuscular (IM) de *dimercaprol* e IV de *edetado dissódico de cálcio*. O *dimercaprol* é suspenso em óleo de amendoim e não deve ser administrado a pacientes alérgicos ao amendoim.

### G. Inseticidas organofosforados e carbamatos

Estes inseticidas exercem sua toxicidade por meio da inibição da acetilcolinesterase, com subsequente acúmulo de excesso de acetilcolina produzindo efeitos nicotínicos (midríase, fasciculações, fraqueza muscular e hipertensão) e muscarínicos (diarreia, micção, miose, bradicardia, broncorreia, êmese, lacrimejamento e salivação). Os carbamatos se ligam de modo reversível à colinesterase, ao passo que os organofosforados sofrem um processo de envelhecimento, que inativa irreversivelmente a enzima, no final. As substâncias organofosforadas que afetam nervos, como sarin, soman e tabun, têm o mesmo mecanismo de ação, mas o processo de envelhecimento é muito mais rápido se comparado aos inseticidas. A *atropina*, um antagonista de receptores muscarínicos, e a *pralidoxima*, uma oxima reativadora de colinesterase, devem ser administradas por via IV ou IM para neutralizar os efeitos muscarínicos e nicotínicos, respectivamente.

## IV. ANTÍDOTOS

Foram desenvolvidos antídotos químicos específicos contra a intoxicação por inúmeros produtos químicos ou classes de substâncias tóxicas (Fig. 48.8). Esta não é uma relação completa.

| SUBSTÂNCIA TÓXICA | ANTÍDOTO(S) |
|---|---|
| ***Paracetamol*** | ***N-acetilcisteína*** |
| **Anticolinérgicos (anti-histamínicos, etc.)** | ***Fisostigmina*** |
| **Arsênico** | ***Succímer (ácido dimercaptosuccínico, DMSA), dimercaprol*** |
| **Benzodiazepínico** | ***Flumazenil*** |
| **Monóxido de carbono** | **Oxigênio (± câmara hiperbárica)** |
| **Cianeto** | ***Hidroxocobalamina Nitrito de sódio e tiossulfato de sódio*** |
| **Digital** | ***Digoxina-imune Fab*** |
| **Ácido hidrofluorídrico** | ***Cálcio*** |
| **Ferro** | ***Desferroxamina*** |
| ***Isoniazida* e cogumelos gyromitra** | ***Piridoxina*** |
| **Metanol e etilenoglicol** | ***Fomepizol*** |
| ***Heparina*** | ***Sulfato de protamina*** |
| **Chumbo** | ***Succímer (ácido dimercaptosuccínico, DMSA), dimercaprol, edetato dissódico de cálcio*** |
| **Metemoglobinemia** | ***Azul de metileno*** |
| **Opiatos, *clonidina*** | ***Naloxona*** |
| **Organofosforados, gases de nervos** | ***Atropina, pralidoxima*** |
| ***Varfarina*** | ***Fitonadiona (vitamina $K_1$)*** |

**Figura 48.8**
Antídotos ou antagonistas comuns.

booksmedicos.org

## Questões para estudo

**Escolha a resposta correta.**

48.1 Um menino de 3 anos é levado ao pronto-socorro pela mãe, que relata choro contínuo e que o filho "não quer comer nem brincar" nos 3 últimos dias. A mãe também diz que a criança não tem movimentos intestinais regulares, predominando constipação com diarreias ocasionais, e que frequentemente se queixa de dor abdominal. No momento, a criança está com nível de consciência alterado, com dificuldade para despertar, e começa a convulsionar. O clínico exclui infecções e outras causas médicas. Após questionamento, a mãe informa que moram em uma região antiga, que a casa não é remodelada ou pintada desde a década de 1940 e que a pintura está descascando ao redor das janelas e portas. A criança respira espontaneamente e urina normalmente. Que toxina, podemos supor, está causando tão graves efeitos nessa criança?

A. Ferro.
B. Chumbo.
C. Monóxido de carbono.
D. Cianeto.
E. Etilenoglicol.

Resposta correta = B. A intoxicação por chumbo é comum entre crianças que residem em casas antigas, cuja pintura foi feita antes de o chumbo ser totalmente retirado das tintas. Escamas de tinta com chumbo são facilmente ingeridas por crianças que estão aprendendo a caminhar. Níveis excessivamente altos de chumbo podem causar os sinais e sintomas descritos mais inépcia, confusão, cefaleia, coma, constipação, espasmos intestinais e anemia. Mortes são raras se o tratamento com quelação for feito. O ferro pode produzir dor abdominal, mas mais frequentemente causa diarreia, êmese e perda de volume. Se estivesse intoxicada com cianeto, a morte teria ocorrido rapidamente após a parada respiratória da fosforilação oxidativa e produção de ATP, mas essa criança vem apresentando os sintomas há vários dias. O monóxido de carbono afetaria toda a família, dependendo da fonte. Os efeitos clínicos do monóxido de carbono incluem cefaleia, náuseas e depressão do SNC. O etilenoglicol é adocicado e pode ser ingerido por uma criança. A apresentação da toxicidade por etilenoglicol inclui o aparecimento inicial da intoxicação, o que não foi mencionado.

43.2 Um homem de 41 anos, fabricante de relógios de pulso, é levado ao setor de emergências por um colaborador, após ter sido encontrado desacordado, caído no chão da oficina. Ele relata que o paciente se queixou de frio pela manhã, por volta das 8 horas (a calefação central estava quebrada, e a temperatura externa era de 0 °C), e que há algum tempo ele se queixa de cefaleia, sonolência, confusão e náuseas. O clínico observa que a pele do paciente está vermelha-vivo. Qual é o tóxico que mais provavelmente causou esses sinais e sintomas?

A. Etilenoglicol.
B. Cianeto.
C. Paracetamol.
D. Monóxido de carbono.
E. Metanol.

Resposta correta = D. Embora relojoeiros e outros profissionais que usam chapas galvanizadas estejam expostos ao cianeto, porque muitos banhos de galvanização usam ingredientes que contêm cianeto (p. ex., cianeto de potássio), esse paciente mostra sinais de intoxicação por monóxido de carbono, como a pele vermelha-vivo, cefaleia, confusão, náuseas e sonolência que leva à inconsciência. A anamnese também nos leva a acreditar que essa pessoa poderia estar usando um aquecedor ambiental para se manter confortável, o que seria consistente com a descrição. A concentração de carboxiemoglobina deve ser obtida para confirmar a exposição. O cianeto em dosagens baixas, decorrente de exposição ocupacional, pode causar perda de consciência, rubor, cefaleia e confusão. Cronicamente, os trabalhadores podem desenvolver urticária após manusear soluções de cianeto, e podem apresentar odor de amêndoa amarga. A gasometria arterial e a venosa podem ser determinadas e comparadas para detectar a presença de cianeto (a falta de oxigênio ocorre no lado venoso). Alterações do estado mental são esperadas na intoxicação com etilenoglicol e metanol, mas a anamnese não inclui nenhuma sugestão de ingestão tóxica de álcool. A intoxicação por paracetamol não é consistente com essa apresentação.

48.3 Um trabalhador migrante de 50 anos é retirado do campo onde trabalhava e levado ao pronto-socorro queixando-se de diarreia, lacrimejamento, náusea, êmese e sudoração. O clínico observa que o paciente parece ansioso e tem fasciculações finas nos músculos do tórax, bem como pupilas puntiformes. Que antídoto ele deve receber primeiro?

A. *NAC.*
B. Nitrito de sódio.
C. Desferroxamina.
D. Atropina.
E. Fomepizol.

Resposta correta = D. A *atropina* é apropriada para esse paciente, que apresenta sintomas consistentes com intoxicação por organofosforados (inseticida). O termo mnemônico DUMBBELS* pode ser usado para lembrar sinais e sintomas da intoxicação colinérgica: diarreia, micção, miose, broncorreia/bradicardia, êmese, lacrimejamento e salivação. O antagonista anticolinérgico *atropina* controla os sintomas muscarínicos, ao passo que o antídoto *pralidoxima* combate os sintomas nicotínicos, como fasciculações (abalos e tremores musculares involuntários). A *NAC* é o antídoto contra a intoxicação por *paracetamol* e atua como doador de sulfidrilas. O *nitrito de sódio* é um dos antídotos incluído no antigo estojo antídoto de cianeto (nitrito de sódio e tiossulfato de sódio). A *desferroxamina* é o quelante contra o ferro. O fomepizol é o antídoto contra o metanol e o etilenoglicol.

* N. de R.T.: DUMBBELLS é acrônimo dos termos em inglês: **D**, *diarrhoea* (diarreia); **U**, *urination* (micção); **M**, *miosis*, *small pupils* (miose); **B**, *bradycardia/bronchorrhea* (broncorreia/bradicardia); **E**, *emesis* (vômito); **L**, *lacrimation* (lacrimejamento); **L**, *lethargy* (letargia); **S**, *salivation* (salivação).

booksmedicos.org

48.4 Um homem de 45 anos chega ao pronto-socorro 18 horas após ingerir um produto desconhecido. Pelo exame, ele está taquicárdico, hipertenso, taquipneico e se queixa de dor no flanco. É realizado um painel metabólico que mostra que o paciente apresenta acidose com grande lacuna aniônica, aumento de creatinina e hipocalcemia. Que substância foi provavelmente ingerida?

A. Metanol.
B. Paracetamol.
C. Etilenoglicol.
D. Ferro.
E. Opioides.

Resposta correta = C. O etilenoglicol produz acidose metabólica pelos metabólitos tóxicos. A formação de cristais de oxalato de cálcio, que podem ser encontrados na análise de urina, leva à hipocalcemia e à insuficiência renal. O tratamento para esse paciente deve incluir *fomepizol* IV, caso ainda exista algum composto original, e hemodiálise. Tiamina e piridoxina são cofatores envolvidos na biotransformação do etilenoglicol. O metanol também pode provocar acidose metabólica, mas seu órgão-alvo de toxicidade são os olhos, e não os rins, caso do etilenoglicol. A intoxicação por *paracetamol* pode provocar dor no quadrante superior nas primeiras 24 horas, mas não são observadas anormalidades nos sinais vitais nesse período. A intoxicação por ferro também pode provocar acidose metabólica e taquicardia. Contudo, não ocorre hipocalcemia. A toxicidade por opioides, como mencionado no Capítulo 14, normalmente se apresenta com depressão do SNC e do sistema respiratório, e não com taquicardia e hipertensão.

48.5 Uma mulher de 27 anos chega ao pronto-socorro 6 horas após ingerir 20 comprimidos de *paracetamol* (500 mg). Foi feita dosagem de *paracetamol*, mas o resultado foi enviado por engano a outro laboratório e não retornará antes de decorridas 6 horas. Qual é o próximo passo mais apropriado para lidar com essa paciente?

A. Administrar uma dose (50 g) de carvão ativado.
B. Iniciar o tratamento empírico com *NAC*.
C. Administrar uma dose de naloxona IV.
D. Aguardar o resultado do exame para decidir o que fazer.
E. Obter o nível de NAPQI.

Resposta correta = B. A *NAC* deve ser iniciada empiricamente com base na anamnese e, quando mensurada a concentração, ela é lançada no nomograma de Rumack-Matthew. Então, é decidida a continuidade do tratamento. O carvão ativado não oferece benefícios se for administrado 6 horas após a ingestão do *paracetamol*. A *naloxona* é utilizada contra a intoxicação por opioide, não por *paracetamol*. A janela temporal ideal para administrar *NAC* é de 8 a 10 horas após a ingestão. Assim, esperar que o resultado laboratorial retorne significa esperar mais de 12 horas após a ingestão. Por isso, o tratamento com *NAC* deve ocorrer, se possível, durante a janela ideal. Os clínicos são incapazes de obter o nível de NAPQI; portanto, ele não pode ser utilizado para orientar o tratamento.

48.6 Uma menina de 4 anos chega ao pronto-socorro com depressão do SNC. Seus sinais vitais indicam que ela está levemente bradicárdica e hipotensa para sua idade. Após questionamento, a mãe informou que notou a falta de dois comprimidos de *clonidina* (0,2 mg). Qual dos seguintes "antídotos" pode ser útil para essa paciente?

A. Flumazenil.
A. Atropina.
B. Desferroxamina.
C. Naloxona.
D. Succímer.

Resposta correta = D. A *Analoxona* tem taxa de reversão dos efeitos no SNC de cerca de 50% em caso de ingestão de *cloridina*. O *flumazenil* reverte os benzodiazepínicos e não tem efeito contra a *clonidina*. A *atropina* é um fármaco anticolinérgico e não melhora a depressão do SNC. A *desferroxamina* é um quelante contra o ferro, e o *succímer*, contra o chumbo.

48.7 Um homem de 40 anos chega ao setor de emergências queixando-se de dor abdominal. O paciente parece intoxicado, mas a concentração de *etanol* é negativa, e o painel metabólico básico não tem alterações. Qual destas substâncias ele provavelmente ingeriu?

A. Álcool isopropílico.
B. Metanol.
C. Etilenoglicol
D. Etanol.
E. Organofosforados.

Resposta correta = A. O álcool isopropílico produz o dobro de depressão do SNC do que o etanol, e também causa desconforto GI. O álcool isopropílico é biotransformado em acetona, de modo que não ocorre acidose metabólica (o que contrasta com a acidose gerada pelo metanol e pelo etilenoglicol). A presença de etanol foi negativa, eliminando possível ingestão. A toxicidade por organofosforados produz efeitos nicotínicos e muscarínicos, não referidos na anamnese.

48.8 Um menino de 5 anos é levado à clínica por ser facilmente irritável e ter crescimento retardado. Ele está alerta, e seus sinais vitais são normais. O clínico diagnostica intoxicação por chumbo quando recebe os resultados laboratoriais indicando 50 μg/dL. Que regime de quelante deve ser iniciado?

A. Dimercaprol.
B. Edetato dissódico de cálcio.
C. Dimercaprol e edetato dissódico de cálcio.
D. Succímer.
E. Desferroxamina.

Resposta correta = D. O *succímer* (*ácido dimercaptosuccínico*, *DMSA*) é utilizado quando a concentração de chumbo supera 45 μg/dL, sem encefalopatia. Se houver encefalopatia ou a concentração de chumbo for maior que 70 μg/dL em crianças, é indicado o tratamento duplo com dimercaprol e edetato dissódico de cálcio. Quando ambas as medicações forem necessárias, o tratamento com dimercaprol via IM é iniciado 4 horas antes da administração IV de edetato dissódico de cálcio. A desferroxamina não é indicada, pois ela é um quelante contra o ferro.

booksmedicos.org

48.9 Uma menina de 3 anos ingeriu um dos comprimidos de *alprazolam* (1 mg) de sua mãe há 45 minutos. A criança é levada ao pronto-socorro com depressão do SNC, mas pressão arterial e frequência cardíaca normais. O teste rápido de glicemia também está normal. Qual dos seguintes fármacos será eficaz?

A. *Flumazenil*.
B. *Naloxona*.
C. *Fisostigmina*.
D. *Atropina*.
E. *Fomepizol*.

Resposta correta = A. O *flumazenil* é um antagonista competitivo de benzodiazepínicos, como o *alprazolam*, que reverte a depressão do SNC. Após a administração do *flumazenil*, geralmente ocorre ressedação, pois a duração do benzodiazepínico é mais longa do que a do *flumazenil*. A *naloxona* reverte os efeitos dos opioides e da *clonidina*, não dos benzodiazepínicos. A *fisostigmina* é a antagonista da toxicidade anticolinérgica, e a *atropina* é um anticolinérgico. O *fomepizol* é o antídoto contra a toxicidade do metanol ou do etilenoglicol.

48.10 Um homem de 34 anos com histórico de distúrbios convulsivos tratados com *fenitoína* e *fenobarbital* é levado à emergência por depressão do SNC. A concentração de fenobarbital é de 70 mg/L (a faixa terapêutica é de 15 a 40 mg/L), e a de fenitoína é de 15 mg/L (a faixa terapêutica é de 10 a 20 mg/L). Ele nega ingestão aguda. Que tratamento pode ser considerado para acelerar a eliminação do *fenobarbital* sem afetar a de *fenitoína*?

A. Doses repetidas de carvão ativado.
B. Lavagem gástrica.
C. Alcalinização da urina.
D. Irrigação intestinal total.
E. Acidificação da urina.

Resposta correta = C. A alcalinização da urina acelera a eliminação do *fenobarbital*, mas não afeta o nível terapêutico da *fenitoína*. O *bicarbonato de sódio* é administrado por via IV, inicialmente 1 mEq/kg, seguido de infusão contínua titulada para manter o pH da urina entre 7,5 e 8, sem exceder o pH sérico de 7,55. Dosificações múltiplas de carvão ativado vão diminuir as concentrações dos dois medicamentos, tornando a de *fenitoína* subterapêutica. A lavagem gástrica é uma técnica de descontaminação GI empregada, em geral, poucas horas após a ingestão aguda de uma quantidade que ameaça a vida, para remover cerca de 30% do produto do estômago. A irrigação intestinal total é outra modalidade de descontaminação GI envolvendo a administração de grandes volumes (até 2 L/h em adultos) de solução eletrolítica balanceada em *polietilenoglicol*, via sonda nasogástrica, até que o paciente elimine efluente retal claro. A acidificação urinária não é utilizada, há muito tempo, contra substâncias como anfetaminas e *quinidina*.

booksmedicos.org

# Abreviaturas

**AGPS**, ácidos graxos polissaturados
**AIT**, ataque isquêmico transitório
**APAF**, acetil-*p*-aminofenol (paracetamol, acetaminofeno)
**AR**, artrite reumatoide
**AVE**, acidente vascular encefálico
**BACA**, $\beta_2$-agonista de curta ação
**BALA**, $\beta_2$-agonista de longa ação
**CSI**, corticosteroide inalatório
**DCC**, doença cardíaca coronariana
**DCVAS**, doença cardiovascular aterosclerótica
**DIODI**, di-hidro orotato desidrogenase
**DPOC**, doença pulmonar obstrutiva crônica
**EP**, embolia pulmonar
**FARMD**, fármacos antirreumáticos modificadores de doença
**FNT**, fator de necrose tumoral
**HBMM**, heparina de baixa massa molecular
**IAM**, infarto agudo do miocárdio
**ICFEr**, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
**ICP**, intervenção coronária percutânea
**ICSN**, inibidores da captação serotonina e norepinefrina
**IDM**, inalador de dose medida
**IITTF**, inibidores da integrase para transferência de fitas
**IP**, inibidor da protease
**IPS**, inalador de pó seco
**ISCS**, inibidor seletivo da captação de serotonina
**ITBL**, infecção tuberculosa latente
**ITRNN**, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo
**ITRNs**, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos
**LCS**, líquido cerebrospinal
**MNT**, micobactéria não tuberculose
**MSRE**, modulador seletivo da receptor de estrogênio
**NNIT**, não nucleotídeo inibidor da transcriptase
**PTT**, púrpura trombocitopênica trombótica
**RAPPs**, receptore ativado pelo proliferador de peroxissomo
**SEP**, sintomas extrapiramidais
**TARAA**, tratamento antirretroviral altamente ativo
**TBMR**, tuberculose multirresistente
**TR**, transcriptase reversa
**TVP**, trombose venosa profunda
**VEF**, volume expiratório forçado

booksmedicos.org

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

booksmedicos.org

# Crédito das figuras

Figura 1.21 modificada de H. P. Range e M. M. Dale, Pharmacology, Churchill Livingstone (1987).

Figura 1.27 modificada da Figura 6-3, Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed., Philadelphia, PA, Saunders (2007).

Figuras 6.9, 6.11 modificadas de M. J. Allwood, A. F. Cobbold, and J. Ginsburg. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. Br. Med. Bull. 19: 132 (1963).

Figura 8.13 modificada de R. Young. Update on Parkinson's disease. Am. Fam. Physician 59: 2155 (1999).

Figura 9.5 modificada de A. Kales, Excertpa Medical Congress Series 899: 149 (1989).

Figura 9.6 resultados de E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, and J. S. Giouzepas, Drug Invest. 4: 316 (1992).

Figura 12.10. Science Source, New York, NY.

Figura 14.11 modificada de T. R. Kosten, and P. G. O'Connor. N. Engl. J. Med. 348: 1786 (2003).

Figura 16.4 modificada de N. L. Benowitz, Science 319: 1318 (1988).

Figura 16.5 modificada de B. J. Materson, Drug Therapy 157 (1985).

Figura 19.6 resultados de Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, N. Engl. J. Med. 316: 80 (1988).

Figura 19.7 modificada de Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 353: 2001 (1999).

Figura 19.10 modificada de M Jessup, and S Brozena, N. Engl. J. Med. 348: 2007 (2003).

Figura 19.11 modificada de T. B. Young, M. Gheorghiade, and B. F. Uretsky. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin. Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. J. Am. Coll. Cardiol. 32: 686 (1998).

Figura 20.3 modificada de J. A. Beven, and J. H. Thompson, Essentials of Pharmacology, Philadelphia, PA, Harper and Row (1983).

Figura 23.7 modificada de D. J. Schneider, P. B. Tracy, and B. E. Sobel, Hosp. Pract. 107 (1998).

Figura 23.6 modificada de M. K. S. Leow, C. L. Addy, and C. S. Mantzoros. Clinical review 159: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 1961 (2003).

Figuras 24.2 modificada de B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, (1987).

Figura 24.9 modificada de K. Okamura, H. Ikenoue, and A. Shiroozu. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 719 (1987).

Figura 25.5 modificada de M. C. Riddle, Postgrad. Med. 92: 89 (1992).

Figura 25.7 modificada de I. R. Hirsch. Insulin analogues. N. Engl. J. Med. 352: 174 (2005).

Figura 25.9 modificada de O. B. Crofford. Diabetes control and complications. Annu. Rev. Med. 46: 267 (1995).

Figuras 26.6 e 26.7 modificadas de D. R. Mishell, Jr. Medical progress: contraception. N. Engl. J. Med. 320: 777 (1989).

Figura 26.9 modificada de A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 3469 (1999).

Figura 26.10 modificada de J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, and O. M. Bautista. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 349: 2387 (2003).

booksmedicos.org

Figura 27.7 modificada de K. G. Saag, R. Koehnke, and J. R. Caldwell, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am. J. Med. 96: 115 (1994).

Figura 31.2 modificada de D. Cave, Hosp. Pract. (1992).

Figura 31.5 modificada de F. E. Silverstein, D. Y. Graham, and J. R. Senior. 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 (1995).

Figura 31.6 modificada de S. M. Grunberg, and P. J. Hesketh. Control of chemotherapy-induced emesis. N. Engl. J. Med. 329: 1790 (1993).

Figuras 31.8, 31.9 resultados de S. Bilgrami, and B. G. Fallon. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Easing patients' fear and discomfort with effective antiemetic regimens. Postgrad. Med. 94: 55 (1993).

Figura 36.14 adaptada de T. D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, 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 (1999).

Figura 36.22 modificada de D. D. Dubose, A. C. Cutlip, and W. D. Cutlip. Migraines and other headaches: an approach to diagnosis and classification. Am. Fam. Physician 51: 1498 (1995).

Figura 41.4 modificada dos resultados de D. A. Evans, K. A. Maley, and V. A. McRusick. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br. Med. J. 2: 485 (1960).

Figura 41.5 modificada dos resultados de P. J. Neuvonen, K. T. Kivisto, and P. Lehto, Clin. Pharm. Therapy 50: 499 (1991).

Figura 41.12 modificada de Y. Nivoix, D. Leveque, and R. Herbrecht, et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. Clin. Pharmacokinet. 47: 779 (2008).

Figura 45.14 modificada de H. H. Balfour. Antiviral drugs. N. Engl. J. Med. 340: 1255 (1999).

Figura 46.4 reproduzida com permissão de Dr. Thomas George, MD.

Figura 46.6 modificada de N. Kartner, e V. Ling, Sci. Am. (1989).

Figura 48.3 reproduzida com permissão de B. H. Rumack. Acetaminophen overdose in children and adolescents. Pediatr. Clin. Noth Am. 33: 691 (1986).

Figura 48.7 reproduzida com permissão de Centers for Disease Control and Prevention. http://wonder.cdc.gov/

booksmedicos.org

# Índice

Nota: os números seguidos da letra *f* indicam figura. *Nomes genéricos* são apresentados em itálico. Os números de páginas em ***negrito*** indicam a discussão principal.


5-*fluorouracilo,* 587*f*, **595-596**, 596*f*
5α-di-hidrotestosterona (DHT), 360, 419, 438
*6-mercaptopurina,* 587*f*, **594-595**, 595*f*

α-bloqueadores, **95-97**, 95*f*, 415*f*
  contra hipertensão, 225*f*
  contra o glaucoma, 101*f*
  efeitos adversos dos, 97, 97*f*
  mecanismo de ação, 97
  usos terapêuticos, 97
  $\alpha_1$, 97, **418-419**, 420*f*
    efeitos adversos, 419
    farmaconética, 418-419
    interações com, 419
    mecanismo de ação, 418
α-*coriogonadotropina,* 325*f*
α-*darbepoetina,* 423*f*, **426**
α-*epoetina*, 423*f*
α-*folitropina,* 325*f*, 329
α-*peginterferona-2a,* 569
α-*peginterferona-2b,* 569

β-antagonista não seletivos, 98-101
$\beta_2$-agonistas adrenérgicos, 265
  locais de ação, 266*f*
$\beta_2$-agonistas de curta ação, 382*f*, 383, 384*f*, 386
$\beta_2$-agonistas de longa ação, 88, 382*f*, 383
β-bloqueadores, **98-103**, 104*f*, 465*f*
  $\beta_1$ e $\beta_2$, 98
  ações, 98-99, 99*f*
  aplicações clínicas dos, 103*f*
  atividade simpaticomimética intrínseca dos, 102
  bloqueio pelo *isoproterenol*, 99
  broncoconstrição causada por, 98, 100
  com atividade agonista parcial, 102-103, 102*f*
  contra hipertensão, 225*f*, 230
  contra hipertireoidismo, 99
  contra o infarto do miocárdio, 99
  efeitos adversos, 233
  efeitos no SNC, 100-101
  e o metabolismo da glicose, 98-99
  e o tratamento com insulina, 99
  farmacocinética dos, 100
  interações de fármacos com, 101
  meias vidas de eliminação, 98*f*
  não seletivos, 98-101
  para a insuficiência cardíaca, 103, **261-262**
  para o glaucoma, 101, 101*f*, 103*f*
  para profilaxia da enxaqueca, 99
  retenção de sódio causada pelos, 99*f*
  seletividade, 102
  vasoconstrição periférica causado pelos, 98
β-bloqueadores cardiosseletivos, 102
β-bloqueadores, tratamento antianginoso com, **283-284**
β-feniletilamina, 82, 82*f*
β-*folitropina,* 325*f*, 329
β-lactamase de espectro estendido, 489, 492
β-lactamase e resistência às penicilinas, 486
β-lactâmicos, 490-492. *Ver também* Carbapenemos, Cefalosporinas, Monobactamos; *Penicilina*
  administração, 486
  biotransformação, 487
  distribuição, 487
  estrutura, 484*f*


## A


*AAS. Ver Ácido acetilsalicílico*
*Abacavir,* 567*f*, 576, 577-578, 579*f*
*Abciximabe, 291f, 295f, 297-298*
  efeitos adversos, 298
  farmacocinética, 297-298
  mecanismo de ação, 297, 297*f*
  usos terapêuticos, 297
Absorção de fármacos, 1, 1*f,* 6-9
  fluxo de sangue e, 7
  glicoproteína P e, 8, 8*f*
  pH e, 7
  vias de administração e, 5*f*
*Abtacepte,* 448*f*, 461
*Acamprosato,* **211**
*Acarbose,* 335*f*, 344-345
Acatisia, 149
  com fármacos antipsicóticos, 151
*Acebutolol,* 95*f*, **102-103**, 225*f*
*Acetaminofeno. Ver Paracetamol*
*Acetato de abiraterona,* 588*f*, 615-616
*Acetato de medroxiprogesterona,* 358-359
  preparação de depósito, 3
*Acetato de megestrol,* 588*f*, 607
*Acetato de nortetindrona,* 351*f*
*Acetazolamida*, 101*f*, 241*f*-242*f*
  efeitos adversos da, 251
  farmacocinética, 251


booksmedicos.org

mecanismo de ação da, 250-251, 250*f*
usos terapêuticos, 251
Acetilcoenzima A, (AcCoA), 51, 53*f*
*Acetilcolina (ACh),* 51*f*, **55-56**
ações, 41, 55-56, 61*f*
armazenamento em vesículas, 52, 53*f*
como neurotransmissor, 45, 46*f*, 51
degradação, 53-54, 53*f*
estrutura, 55*f*
liberação, 52, 53*f*
ligação a receptores, 53, 53*f, 108, 109f*
secreção gástrica e, 402, 403*f*
síntese, 51, 53*f*
transdução do sinal pelo receptor muscarínico, mecanismos, 54
Acetilcolinesterase (AChE),
atividade, 53, 53*f*, 55*f*
reativação, 57*f*, 61
*Aciclovir,* 567*f*, **572**, 572*f*-573*f*
*Ácido acetilsalicílico,* 291*f*, 294-296, 295*f*, 447*f*, 451-455, 456*f*, 465*f*
ação analgésica, 451
ação antipirética, 451-452
ações anti-inflamatórias, 451
aplicações cardiovasculares da, 452
aplicações externas da, 452
biotransformação, 13, 13*f*, 452*f*
contra cefaleia, 467
efeito antiplaquetário, 453-454
efeitos adversos, 296, 453-455
efeitos cardíacos, 454
efeitos renais, 454, 454*f*
eliminação, 13
farmacocinética, 296, 452-453
interações de fármacos com, 455
mecanismo de ação, 294-295, 451-452, 452*f*
meia-vida, dosagem e, 453, 454*f*
na gestação, 455
revestidas – entéricas, 2
toxicidade, 455
usos terapêuticos, 295-296, 452
*Ácido aminocaproico,* 291*f*, 307, 308*f*
*Ácido aminosalicílico,* 525*f*
*Ácido azelaico,* 431*f*, 433
*Ácido clavulânico,* 492-493, 493*f*
*Ácido clavulânico + amoxicilina,* 484*f*
*Ácido clavulânico + ticarcilina,* 484*f*
*Ácido docosa-hexaenoico* (DHA), 319
Ácido eicosapentaenoico (AEP), 319
Ácido etacrínico 225*f,* 241f-242*f,* 247
*Ácido fólico,* 423*f*, **425**, 425*f*, 592
*Ácido folínico, 425. Ver também Leucovorin*
Ácido glicurônico, 16
*Ácido meclofenâmico,* 447*f*
*Ácido nalidíxico,* 513-514, 513*f*
Ácido nicotínico. *Ver Niacina*
*Ácido paraminobenzoico (PABA),* 517
*Ácido paraminosalicílico* contra tuberculose, 529
*Ácido salicílico,* 433, 435*f*, 436, 452
*Ácidos docosa-hexaenoico e eicosapentanenoico,* 311*f*
Ácidos fracos, 7, 7*f*, 9
eliminação renal dos, 16-17
Ácidos graxos essenciais, 320
Ácidos graxos ômega-3, 311, **319-320**
poli-insaturados, 319-320
Ácidos micólicos, 525
*Ácido tranexânico,* 291, 307, 308*f*
*Ácido valproico,* 136*f*, 162*f*, **166**
Ácido vanilmandélico, 84
*Ácido zoledrônico,* 441*f*, 442, 443*f*
*Ácido* γ*-aminobutírico* (GABA), 108, 109*f*
anestésicos gerais e, 178, 178*f*
benzodiazepínicos e, 121-122, 122*f*
como neurotransmissor, 45
na doença de Parkinson, 109, 110*f*
*Acinetobacter baumanii,* 489
*Acitretina,* 435*f*, 436
*Aclidínio, brometo de,* 382*f*
Acne vulgaris, 431*f*, **432-434**
Acroleína, 11
*Adalimumabe,* 448*f*, 459-460
*Adapaleno,* 431*f*
*Adefovir,* 567*f*, 569, **570**
Adenilciclase, sistema, 27, 27*f*, 47, 47*f*, 54
*Adenosina,* 269*f*, **278**
Adesivo transdermal, 3*f*, 4, 4*f*-5*f*
Administração de fármacos via oral, 2, 3*f*
e biodisponibilidade, 8, 9*f*
regimes dose-fixa, tempo-fixa, 20
Administração entérica de fármacos, 2, 3*f*
ADP. *Ver* Difosfato de adenosina
Adrenal, glândula. *Ver* Suprarrenal
Adrenérgicos, 51
de ação central, 236
Adrenocorticoides. Ver Corticosteroides
Afinidade ligante-receptor, 31
Agentes contra nervos, 60-61
Agonistas, 33-34
e dessensibilização de receptor, 29, 30*f*
inverso, 33-34, 33*f*
mecanismo de ação, 26
parcial, 33, 33*f*
total, 33, 33*f*
Agonistas adrenérgicos, **77-92**, 77*f*
α-, 382*f*, **389-390**
$\beta_2$-
para asma, de curta ação, 382*f*, 383
ação longa, 382*f*, 383
ação direta, 82, **83-89**, 83*f*
ação indireta, 83, 83*f*, **89-90**
ação mista, 83, 83*f*, **90**
características dos, 82-83, 82*f*
efeitos adversos dos, 90*f*
locais de ação, 78*f*
mecanismos de ação, 82-83
substituição no nitrogênio amina, 82
Agonistas-antagonistas opioides, mistos, 199-200
Agonistas colinérgicos, **51-61**, 51*f*
ação direta, 51*f*, **55-58**
ação indireta (irreversíveis), 51*f*, **60**
ação indireta (reversíveis), 51*f*, **58-60**, 58*f*
ações, 61*f*
antídotos, 67
efeitos adversos, 56*f*
estrutura dos, 55*f*
locais de ação, 52*f*
tópicos contra o glaucoma, 101*f*
Agonistas de receptor da *dopamina,* 114
efeitos adversos, 114, 114*f*
propriedades farmacocinéticas, 115*f*
Agonistas de serotonina, 375*f*, **377**
Agonistas muscarínicos, 54-55
Agonistas opioides, 192-198
classes químicas, 192
eficácia, 195*f*
forte, 191*f*
moderado/baixo, 191*f*
parcial, 191*f*, 199-200
receptor μ, mecanismo de ação dos, 193*f*
Agranulocitose, 206
Água corporal total, 12
AIT. *Ver* Ataque isquêmico transitório
*Albendazol,* 558, 561*f*, 563*f*, **565-566**
Albumina como proteína ligadora de fármacos, 10
Alça de Henle, 16*f*-17*f*, 242, 243*f*
*Alcaftadina,* 393*f*, 396
Alcalinização da urina, 632
Alcaloides do ergot, 467
Alcatrão da hulha, 435*f*, 436
Álcool, **634**. *Ver também* Etanol
Aldosterona, 366-367
antagonistas da, 255*f*
e regulação da pressão arterial, 226-227, 227*f*
locais de ação dos, **261**
na insuficiência cardíaca, 242*f*
síntese de, 365
*Alendronato,* 352, 441*f*, 442, 443*f*
*Alfentanila,* 191*f*, **197**
*Alfuzosina,* 95*f*, **96-97**, 415*f*, 418-419
*Aliquireno,* 225*f*, 233
*Almotriptana,* 465*f*
*Alogliptina,* 335*f*, 345
*Alopurinol,* 448*f*, 625
contra gota, 462*f*, 464
*Alprazolam,* 121*f*, **126-127**, 407*f*
efeitos adversos do, 126*f*
efeitos ansiolíticos, 123


booksmedicos.org

*Alprostadila,* 415, 415*f*, **417-418**, 449
efeitos adversos da, 418
farmacocinética, 418
mecanismo de ação, 417
Alquilantes, fármacos, 587*f*, **600-603**, 600*f*
*Alteplase,* 291*f*, 305-307
Alucinógenos, 208-209, **221**. *Ver também Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), Fenciclidina; tetraidrocanabinol (THC)*
*Alumínio, hidróxido de,* 405-406, 409, 409*f*
contra úlcera péptica, 401*f*
Alzheimer, doença de, 59-60
fármacos para o tratamento da, 107*f*-108*f*, 115-116
*Amantadina,* 107*f*, **115**, 567*f*, 569*f*
*Ambenônio,* 51*f*, **59**
Amebíase, **547-550**, 547*f*, 550*f*
Amebicida luminal, 549
Amebicidas, mistos, **547-549**
*Amicacina,* 499*f*
Amilina, análogos da, sintéticos, **340**
*Amilorida,* 225*f*, 230, 241*f*-242*f*, 243, 250
Aminoglicosídeos, 499*f*, **503-505**, 525*f*
absorção dos, 504, 505*f*
administração e destino, 505*f*
aplicações terapêuticas dos, 504*f*
distribuição, 11, 504
efeitos adversos, 505, 505*f*
eliminação, 505
eséctro antibacteriano, 504
farmacocinética dos, 504-505
interações de fármacos com, 71
mecanismo de ação, 503-504
nefrotoxicidade, 505
ototoxicidade, 505
paralisia neuromuscular causada por, 505
reações alérgicas, 505
resistência aos, 504
Aminopenicilinas, 484
*Amiodarona,* 269*f*, **275-276**
*Amitriptilina,* 135*f*, 140, 143*f*
Amnésia,
anterógrada dos benzodiazepínicos, 123
induzida por benzodiazepínicos, 124
*Amobarbital,* 121*f*. *Ver também* Barbitúricos
Amolecedores de fezes, 410-411, 410*f*
*Amoxapina,* 135*f*, 143*f*
*Amoxicilina,* 483*f*, 484-485, 493, 493*f*
para o tratamento de úlcera péptica, 401*f*
$AMP_C$. *Ver* Monofosfato cíclico de adenosina
*Ampicilina,* 477, 477*f*, 483*f*, 484-485
*Anacinra,* 447*f*, 462
Analgésicos, 447*f*, 468*f*. *Ver também* Opioides
AINEs como. *Ver* Anti-inflamatórios não esteroides
contra enxaqueca, 465
Análogos da vitamina D, 436
Análogos nucleosídicos. *Ver também Abacavir (ABC), Didanosina, Entricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina*
reações adversas, 579*f*
Análogos tipo prostaglandinas, contra o glaucoma, 101*f*
*Anastrozol,* 588*f*, **607**
Ancilostomose, 563*f*
Androgênios, 352*f*, **360-362**
efeitos adversos, 361-362
farmacocinética, 361
mecanismo de ação, 360
secreção dos, 360
usos não aprovados, 361
usos terapêuticos, 360-361
Anemia falciforme, fármacos usados no tratamento da, **427**
Anemia hemolítica, 518
Anemia. Ver *também* Anemia falciforme
causada por *cloranfenicol,* 509
causas, 423
definição de, 423
emolítica, 518
fármacos usados contra, **423-426**, 423*f*
induzida por *cotrimoxazol,* 521
manejo da, 428*f*
megaloblástica, 425-426, 425*f*
nutricional, 423
Anestesia, 171, 171*f*
analgesia produzida por, 173
auxiliares, 172, 172*f*
cirúrgica, 173*f*, 174
dissociativa, 184
efeitos renais, 172
efeitos respiratórios, 172
em pacientes pediátricos, 179
e sistema nervoso, 172
estágios da, 172-174, 173*f*
estágios de excitação, 174
e uso concomitante de fármacos auxiliares, 172
e uso concomitante de fármacos não anestésicos, 172
inalantes para. *Ver* Anestésicos, inalados
indução, 173, 175-177, 180, 182
intravenosos para. *Ver* Anestésicos, intravenosos
manutenção, 173
para gestantes, 172
paralisisa medular causada por, 173*f*, 174
profundidade, 172-174
recuperação da, 173, 173*f*
seleção do, fatores que dependem do paciente, 171-172
vantagens da, 171
Anestesia e sistema cardiovascular, 171
Anestésicos, **171-188**
administração, 174
aspectos comuns dos, 175
captação dos, 175-177
características dos, 181*f*
coeficiente de partição sangue/gas dos, 176, 176*f*
concentração alveolar mínima dos, 175, 175*f*
concentração no sangue alveolar dos, durante o tempo, 177
débito cardíaco e, 176, 182, 181*f*
difusão alveolar, 176
distribuição dos, 175-177
dose eficaz média ($DE_{50}$) dos, 175
efeitos respiratórios dos, 172
gerais,
gradiente de pressão parcial alveolar-venosa, 177
inalados (inalatórios), 171, 171*f*, **174-180**
intravenosos, 171, 171*f*, **180-184**
ligação às proteínas dos, 180
local. *Ver* Anestésicos locais
mecanismo de ação dos, 177-178
para indução da anestesia, 172-173, 176,180
potência, 175
pressão parcial alveolar dos, 175
pressão parcial cerebral dos, 175
recuperação da, 182
solubilidade no sangue, 176
vantagens e desvantagens, 185*f*
Anestésicos gerais, 171, 171*f*, 180
ações dos, 177-178
Anestésicos hidrocarbonetos halogenados, 172. *Ver também* Anestésicos, inalatórios
efeitos cardíacos dos, 178
interações farmacológicas com, 71
Anestésicos locais, **185-188**
ações, 187
administração, 187
amidas, 171*f*, 186, 186*f*
biotransformação, 186
duração de ação, 186-187
em crianças, 187
em idosos, 187
epinefrina e, 187
ésteres, 171*f*, 186*f*
estrutura, 185-186, 186*f*
início de ação, 186-187
mecanismos, 186
propriedades farmacológicas, 187, 188*f*
reações alérgicas ao, 187

booksmedicos.org

reações psicogênicas, 187
receptores, 27
segurança em pacientes com suscetibilidade a hipertermia maligna, 187
toxicidade sistêmica, 187
*Anfetamina*, 77*f*, **89**, **207**, 215*f*, **218-220**, 218*f*
ações da, 219
contraindicações, 220
efeitos adversos, 220, 220*f*
efeitos cardiovasculares, 220
efeitos no SNC, 220
efeitos no TGI, 220
farmacocinética, 220
mecanismo de ação das, 83, 83*f*, 218, 219*f*
usos terapêuticos, 219-220
*Anfotericina B,* **535-537**, 535*f*
administração e destino, 537*f*
administração intratecal, 4
efeitos adversos, 537, 538*f*
espectro antifúngico, 536-537
farmacocinética, 537, 537*f*
mecanismo de ação, 535-536, 537*f*
resistência à, 537
Angina pectoris
β-bloqueadores para, 98, 103*f*
características da, 281, 287*f*
clássica, 281-282
e doenças concomitantes, 282-283
estável, 281-282, 282*f*, 284*f*
induzida por esforço, 281-282
instável, 281
Prinzmetal, 281-282
*propranolol* para, 99
repouco, 282
típica, 281
tipos de, 281-282
uso de fármacos para tratar, 282-283. *Ver também* Antianginosos
vasoespastica, 282
Angioedema, 518
Angiotensina II e a regulação da pressão arterial, 226, 227*f*
Anidrase carbônica, inibidores da, 57, 241*f*-242*f*, **250-251**
contra o glaucoma, 101*f*
*Anidulafungina,* 535*f*, 543
*Anlodipino,* 226*f*, 234, 281*f*, 285
Anorexígenos, **375-376**, 375*f*
Ansiedade, definição, 121
Ansiedade generalizada, distúrbio da, 126
Ansiolíticos, **121-131**
vantagens de desvantagens dos, 121*f*
Antagonistas $\beta_1$-seletivos, 102
Antagonismo funcional, 34-35
Antagonistas, 34-35
agonistas parciais como, 34*f*
alostericos, 34
competitivos, 34, 35*f*
irreversíveis, 34, 35*f*
não competitivos, 34, 35*f*
Antagonistas adrenérgicos, **95-104**
α-. Ver α-bloqueadores
β-. Ver β-bloqueadores
Antagonistas benzodiazepínicos, 121*f*, **125-126**
Antagonistas colinérgicos, **65-73**, 69*f*, **386**
efeitos adversos, 68*f*
locais de ação, 66*f*
Antagonistas da histamina $H_1$, 389, **394-397**
ações, 394-395
contra doença do movimento, 395
contra náuseas, 395
dosagem excessiva de, 397
efeitos adversos, 396-397, 396*f*-397*f*
farmacocinética, 396
interações farmacológicas, 397
para condições alérgicas e inflamatórias, 395
primeira geração, 394, 395*f*, 396
sedação, 397
segunda geração, 394, 395*f*-396*f*
usos terapêuticos, 395
vantagens e desvantagens, 395*f*
Antagonistas da histamina $H_2$
ações, 402
contra úlcera péptica, 401*f*
efeitos adversos, 403
e regulação da secreção ácida gástrica, 402-403, 403*f*
farmacocinética, 403
usos terapêuticos, 402-403
Antagonistas de folatos, 517
Antagonistas opioides, 191*f*, **200-202**
Antiácidos, 401, **405-406**
efeitos adversos dos, 406
mecanismo de ação dos, 26
química dos, 405
usos terapêuticos, 405-406
Antiandrogênios, 352*f*, 362
Antianginosos, 281-287, 281*f*
Antiansiedade,
Antiarrítmicos, **269-278**, 269*f*
ações dos, 272*f*
classe I, 269*f*-270*f*, 271-275, 272*f*
uso e dependência, 272
classe IA
efeitos adversos dos, 273
farmacocinética dos, 273
mecanismo de ação dos, 272-273, 273*f*
usos terapêuticos, 273
classe IB
efeitos adversos, 274
farmacocinética, 274
mecanismos de ação dos, 273, 274*f*
usos terapêuticos, 273-274
classe IC,
efeitos adversos, 275
farmacocinética, 275
mecanismo de ação, 274, 275*f*
usos terapêuticos, 274
classe II, 270*f*, 272*f*, 275
classe III, 270*f*, 272*f*, 275-277
efeitos adversos, 276
farmacocinética, 276
mecanismo de ação, 275-276
prolongamento QT induzido por, 277
usos terapêuticos, 276
classe IV, 270*f*, 272*f*, **277**, 277*f*
e automaticidade, 269
e condução de impulso, 271, 271*f*
Antibacterianos tópicos, 431-432, 431*f*, **434**
Antibióticos. *Ver* Antimicrobianos
Anticâncer, fármacos, **587-616.** Ver *também* Alquilantes, Antimetabólitos, Quimioterapia, Inibidores de microtúbulos, Anticorpos monoclonais, Hormônios esteroides
afetam RNA e DNA, 589*f*
associações de, 590
ciclo celular específicos, 588, 591*f*
ciclo celular não-específicos, 588, 591*f*
comuns, 591-592, 592*f*
efeitos adversos,
estratégias de tratamento com, 587-588
e velocidade de crescimento do tumor, 588
minimizando, 592
miscelânea, **614-616**
no sistema endócrino, 608
potencial emético dos, 406, 406*f*
potencial mielossupressor, 591, 592*f*
problemas associados com, 591-592
protocolos de tratamentos para, 590
regimes de tratamentos para, 588-590
resistência, 591
resistência multifármacos, 591
toxicidade dos, 591-592, 616*f*
tumores induzidos por, 592
Anticoagulantes, 291*f*, **299-305**
Anticonvulsivantes, 465*f*
Anticorpos, **626-627.** *Ver também* Anticorpos monoclonais
Anticorpos monoclonais, 588*f*, **608-610**, 609*f*
Antidepressivos, 121*f*, **126, 130, 135-143**, 135*f*-136*f*. *Ver também* Inibidores da


booksmedicos.org

monoaminoxidade (IMAO), Inibidores seletivos da captacão de serotonina (ISCS), Inibidores da captação de serotonina e norepinefrina (ICSN)
atípicos, 135*f*, 138-139, 143*f*
efeitos adversos, 143*f*
efeitos terapêuticos, 136*f*
mecanismo de ação, 135
tricíclicos. *Ver* Antidepressivos tricíclicos
Antidepressivos policíclicos, 143*f*. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos (ATCs)
Antidepressivos tricíclicos, (ATCs), 61*f*, 78, 135, 135*f*, 136, **140-141**, 465*f*
ações, 140
bloqueio de receptores, 140
efeitos adversos, 140*f*, 141, 143*f*
farmacocinética, 141
inibição da captação de neurotransmissores, 140
interações farmacológicas, 141, 141*f*
mecanismo de ação, 140
usos terapêuticos, 140
Antidiarreicos, **409**, 409*f*
Antidiarreicos adsorventes, **409**, 409*f*
Antídotos, 637, 637*f*
Antieméticos, **407-408**
administração retal, 4
como auxiliares de anestésicos, 172*f*
eficácia dos, 407, 407*f*
regimes de associações, 409, 409*f*
Antiepilépticos, 160-167, 167*f*-168*f*
biotransformação dos, CYP450, 164*f*, 166
efeitos adversos dos, 160, 163*f*
farmacocinética, 162*f*
indicações para, 161*f*
mecanismos de ação, 159, 165
primários, 161*f*
segunda geração, 161*f*
seleção, 160
teratogenicidade, 163*f*, 166
Antiesclerose múltipla, 108*f*, -109*f*
Antifúngicos, **535-545**
alvos celulares dos, 536*f*
Antifúngicos antimetabólitos, **538**
Anti-helmínticos, **561-566**
Anti-hiperlipêmicos, 311*f*
características, 320*f*
tratamento de associações, **320**
Anti-hipertensivos, **225-237**, 225*f*-226*f*
efeitos adversos e adesão do paciente, 229
tratamento associado, 237
tratamento com, adesão do paciente, 229
tratamento individualizado com, 228
usos terapêuticos dos, estratégias para, 227-228
Anti-histamínicos, 121*f*, **130-131**, 382*f*, **393-397**, 393*f*
como auxiliares da anestesia, 172*f*
contra rinite alérgica, 389
Anti-inflamatórios, 447*f*. *Ver também* Paracetamol, Inibidores da cicloxigenase (COX-2), Antirreumáticos modificadores da doença (FARMD); Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 401, 404, 448, 447*f*, **450-456**, 457*f*
ações, 452*f*
contra cefaleia, 465*f*
Antimetabólitos, 587*f*, **592-598**, 593*f*
ciclo celular específicos, 592
Antimicrobianos,
alterações genéticas que causam, 478, 478*f*
amplo espectro, 477, 477*f*
associação de, 477-478
bactericidas *vs.* bacteriostáticos, 472-473, 474*f*
categorias de risco à gestante, 479, 479*f*
classificação dos, 480*f*
complicações, 479-480
contra *Helicobacter pylori*, 401-402
contra úlcera péptica, 401*f*
custos de, 475, 475*f*
diminuição no acúmulo do fármaco, 478*f*, 479
dosificação racional, determinantes da, 476
e barreira sangue-cérebro, 473-474
efeito pós-antimicrobiano, 476
efeitos fetais dos, 475, 475*f*
escolha do, 471-475
espectro ampliado, 477, 477*f*
espectro estreito, 477, 477*f*
farmacocinética, 476
farmacodinâmica, 476
inativação enzimática, 478*f*, 479
ligação às proteínas e penetração no SNC, 474
lipossolubilidade e penetração no SNC, 473-474
locais de ação, 480, 480*f*
massa molecular e penetração no SNC, 474
modificação do local alvo dos, 478*f*, 479
morte bacteriana dependente de concentração, 476, 476*f*
morte bacteriana tempo-dependente (concentração independente), 476, 476*f*
princípios, 471-480
reações de hipersensibilidade, 479-480
resistência ao, 478-479
segurança, seleção de, 475
sinergismo entre, 477
suscetibilidade dos patógenos, determinação de, 472-473
toxicidade direta dos, 480
tratamenco com,
tratamento empírico com, 472
usos profiláticos dos, 475, 475*f*
via de administração, 475-476
Antimotilidade, fármacos, **409**, 409*f*
Antimuscarínicos, **65-69**, 65*f*, **115**
locais de ação dos, 66*f*
para doença péptica, 401*f*
Anti-Parkinsons, 107*f*
Antiprogestinas, 357
Antiprotozoários, **547-558**
Antipsicóticos, **147-153**, 147*f*, 153*f*
absorção, 150-151
ações, 149-150
afinidade pelos receptores, 147-148, 148*f*
alta potência, 147, 147*f*
antagonismo da dopamina, 148
atípicos, 148
atividade antimuscarínica, 152
atividade bloqueadora de receptor da serotonina, 148, 149*f*
atividade bloqueadora do receptor de dopamina, 147-148, 148*f*-149*f*
baixa potência, 147, 147*f*
biotransformação dos, 150-151
como tranquilizantes, 150
contraindicações, 152
convencionais, 147-148
depressão do SNC causada pelos, 152
discinesia tardia, 151-152
e a pressão arterial, 152
e distúrbios do movimento, 147-148, 151
efeitos adversos, 151-152, 151*f*
efeitos anticolinérgicos, 150
efeitos antieméticos, 149
efeitos antipsicóticos, 149
efeitos extrapiramidais dos, 149, 151
formulações injetáveis de longa duração, 151
mecanismo de ação dos, 148
pacientes refratários, 148
para esquizofrenia, 150
para prevenção de náuseas e êmese, 150
precauções com, 152
primeira geração, 147-148, 147*f*, 153*f*
segunda geração, 147*f*, 148, 153*f*
seleção de, 148
sintomas extrapiramidais com, 147-151
taxas de recaídas com, 152, 152*f*
tradicionais, 147-148


booksmedicos.org

tratamento de manutenção com, 152
usos terapêuticos dos, 150, 150*f*
Antirreumáticos modificadores da doença, 457-459
Antissépticos/antimicrobianos do trato urinário, 513*f*, **521-522**
Antitrombina III, 299-300, 300*f*, 302
Antivirais, **567-584**, 567*f*-568*f*, 575*f*
Antivirais adamantano, **568**
Antraciclinas, 598-599
Apetite, supressores de, **375-376**
*Apixabana,* 291*f*, **303-304**
Apneia causada por *succinilcolina,* 73
*Apomorfina,* 107*f*, **114**
*Apraclonidina,* 101*f*
*Aprepitanto,* 407*f*, 408
Arcinoma de célula basal (CCB), fármacos usados contra, 596
Arco reflexo barorreceptor, 43, 44*f*
e pressão arterial, 226, 227*f*
na insuficiência cardíaca, 256
Arcos reflexos, 39, 43, 44*f*
Área sob a curva (ASC), 8, 8*f*
*Arformoterol,* 382*f*
*Argatrobana,* 291*f*, **302**
*Aripripazol,* 147*f*, 149-150, 153*f*
mecanismo de ação, 33
*Armodafinila,* 215*f*, 220
Arritmias, 269-271
causas de, 269
indicações terapêuticas, 270*f*
tratamento farmacológico das, 269*f*. *Ver também*. Antiarrítmicos
Arritmias atriais, 270*f*, 274
*Arteméter + lumefantrina,* 547*f*
*Artemisina,* 554
Artrite reumatoide (AR), 447
tratamentos biológicos, 459-462
Artrite. *Ver também* Osteoartrite, Artrite reumatoide (AR)
fármacos usados para tratar, 447*f*
Ascaridíase, 563*f*
Ascite hepática, 249
*Asenapina,* 147*f*, 153*f*
Asfixia, morte por, 100
Asma, 381
β-bloqueadores contra, 98
administração de, 4
controle de longa duração, 383
corticosteroides contra a, 384-385
fármacos usados para tratar, **381-390**
fisiopatologia da, 381, 383, 383*f*
primeira escolha, 383, 387
*Asparaginase,* 588*f*, **614-615**
Aspirina. *Ver Ácido acetilsalicílico (AAS)*
Ataque isquêmico transitório (AIT), 452
*Atazanavir,* 346, 568*f*, **582**
*Atenolol,* 95*f*, **102**, 225*f*, 269*f*, 281*f*, 284
relação dose-resposta quantal do, 35
Ativador do plasminogênio tecidual (APt), 306
Ativadores de canais de cloro, como laxantes, 410*f*, 411
Atividade intrínseca, agonistas, 33-35
Atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) dos β-bloqueadores, 102
*Atomoxetina,* 215*f*, 219
*Atorvastatina,* 311*f*, 314
*Atovaquona + proguanil,* 547*f*, 553
ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina
*Atracúrio,* 71
*Atropina,* **65-67**, 65*f*, 637
ações da, 56, 57*f*, 58, 66-67
como antídoto de agonistas colinérgicos, 67
como antiespasmódico, 67
dosagem excessiva, 59
efeitos adversos, 68
efeitos antissecretores, 67
efeitos cardiovasculares, 67
efeitos dose-dependentes, 67*f*
efeitos gastrintestinais, 66-67
efeitos no trato urinário, 68
efeitos oculares, 66
e secreção, 67
farmacocinética da, 68
local de ação, 66*f*
mecanismo de ação, 56, 66-67
toxicidade, 67
usos oftálmicos, 67
usos terapêuticos, 59, 67-68, 69*f*
Autolisinas, 484
Automaticidade anormal, 269
*Avanafila,* 415-416, 415*f*
*Azacitidina,* 587*f*, **597**
*Azatioprina,* 108*f*, 594, 619*f*, **625**
*Azelastina,* 382*f*, 393*f*, 395-396
para rinite alérgica, 389
*Azilsartana medoxomil,* 225*f*
*Azitromicina,* 499*f*, 505, 531
contraindicação, 508
espectro antibacteriano, 506
ototoxicidade, 508
*Azóis,* **538-539**, 539*f*, 542*f*
Azotemia, 537
*Aztreonam,* 483*f*, 492, 492*f*


## B


*Bacitracina,* 431, 431*f*
*Baclofeno,* efeitos músculo relaxantes do, 123
*Bacteroides fragilis,* 489
Balanço de cloro. *Ver também* Hiponatremia
regulação renal do, 241-243, 242*f*
Balanço de sódio. *Ver também* Hiponatremia
regulação renal, 241-243, 242*f*
Barbitúricos, 121*f*, **127-128**, 171*f*
abstinência com, 128
ações, 127-128
anticonvulsivante, 128
como hipnóticos, 128
como sedativos, 128
dependência física e, 127
depressão do SNC, 127
depressão respiratória pelos, 128
dosagem excessiva, 128
duração de ação, 127, 127*f*
e anestesia, 128
efeitos adversos dos, 128, 128*f*
farmacocinética dos, 128
mecanismo de ação dos, 127
para anestesia, **183**
retirada dos, 128
usos terapêuticos dos, 128
vantagens e desvantagens, 130*f*
Barorreceptor e sistema nervoso simpático, 226
Barreira hematencefalica, 10
Base(s) fraca(s), 7, 7*f*, 9
eliminação renal de, 16-17
*Basiliximabe,* 619*f*, **627**
*Beauveria nivea*, 620
*Beclometasona,* 382*f*
intranasal para rinite alérgica, 389
*Bedaquilina,* 525*f*
contra tuberculose, 531
*Belatacepte,* 619*f*, 622
*Benazeprila,* 225*f*
Benzamidas substituídas, 407*f*, 408
*Benzilpenicilina,* 484
*Benznidazol,* 547*f*, **557**
Benzodiazepínicos, **121-125**, 121*f*, 160, 161*f*, 171*f*, 206, 220
absorção, 124
ação intermediária, 124
ação longa, 124, 124*f*
ácido γ-aminobutírico e, 121-122, 122*f*
ações, 122-123, 124*f*
anticonvulsivante, 123
confusão causada por, 125
de curta ação, 124, 124*f*
definição, 124
dependência, 125
descontinuação e efeito rebote de insônia, 125, 125*f*
destinos e, 125
distribuição, 124
duração de ação dos, 124-125, 124*f*
efeitos adversos, 125
efeitos amnésicos, 124
efeitos ansiolíticos, 122
efeitos músculo relaxantes dos, 123
farmacocinética, 124-125
fármacos hipnóticos, 123
mecanismo de ação dos, 121-122


booksmedicos.org

meia-vida, 124
na anestesia, 172, 172*f*, **183**
propriedades antieméticas, 407*f*, 408
propriedades hipnótica-sedativas, 123
sonolência causada por, 125
usos terapêuticos, 123-124
vantagens e desvantagens, 130*f*
*Benzonatato,* 382*f*
contra tosse, **390**
Benzotiazepínicos, 234
*Benztropina,* 65*f*, **69**, 107*f*
ação antiparkinson, 115
usos terapêuticos da, 69*f*
*Bepotastina,* 393*f*, 396
*Betametasona,* 365*f*, 368*f*
*Betanecol,* 51*f*, 55, 55*f*, **56**, 61*f*
*Betaxolol,* 95*f*, 101, 101*f*, **102**, 225*f*
*Bevacizumabe,* 588*f*, 610
*Bicalutamida,* 351*f*, 362, 588*f*, **608**
*Bicarbonato de sódio*, 404-405
contra a dose excessiva de fenobarbital, 17
contra a úlcera péptica, 401*f*
Biguanidas, **343**, 347*f*
Bile e eliminação de fármacos, 17
*Bimatoprosta,* 101*f*, 450
Biodisponibilidade,
definição de, 8
determinação da, 8, 8*f*
fatores que afetam a, 6, 8-9
Bioequivalência, 9
Biotransformação de fármacos, 1, 1*f*
cinética da, 13
depuração de fármacos por meio da, 12-16
dose de fármacos e, 13, 13*f*
reações de, 13-16
reações de Fase I na, 14-16, 13*f,* 17
reações de Fase II na, 16
Biotransformação de Fase I, 14-16, 13*f*, 17
não envolvendo o citocromo P450, 16
Biotransformação de fase II, 13*f*, 17
Biotransformação de primeira passagem, 8-9, 8*f*-9*f*
*Biperideno,* 107*f*
*Bisacodilo,* 410, 410*f*
Bisfosfonatos, **442-443**
efeitos adversos do, 442-443, 444*f*
farmacocinética, 442
mecanismo de ação, 442
Bismuto, compostos de, contra úlcera péptica, 401*f*
*Bismuto, subsalicilato de,* **406**
contra doença péptica, 401*f*
no tratamento antidiarreico, 409, 409*f*
no tratamento de *Helicobacter pylori,* 402
*Bisoprolol,* 95*f*, **102**, 225*f*, 255*f*, 261-262, 281*f*
*Bivalirudina,* 291*f*, **302**
*Bleomicina,* 587*f*, **599-600**, 599*f*
Bloqueador de coestimulação, **622-623**
Bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), 227-228, 255*f*
na insuficiência cardíaca, 260-261
Bloqueadores adrenérgicos. *Ver* Antagonistas adrenérgicos
Bloqueadores de adrenoceptor β, **230-231**
ação, 230-231, 230*f*
efeitos adversos, 232
farmacocinética, 232
usos terapêuticos, 231
Bloqueadores do adrenoceptor
α-, 235
α-/β-, 235
Bloqueadores do receptor da angiotensina II, 225, 233
Bloqueadores do receptor da substância P/neurocinina-1, 408*f*, 408-409
Bloqueadores do receptor de serotonina, 5HT-3, 407-408, 407*f*
Bloqueadores do receptor $H_1$. *Ver* Antagonistas da histamina $H_1$
Bloqueadores do receptor $H_2$. *Ver* Antagonistas da Histamina $H_2$
Bloqueadores dos adrenoceptores β, 269*f*
Bloqueadores dos canais de cálcio, **234-235**, 269*f*, 281*f*, 282, **284-285**, 465*f*
ações dos, 234, 234*f*
classes de, 234, 234*f*
contra hipertensão, 225*f*
efeitos adversos, 235, 236*f*
farmacocinética dos, 235
interações farmacológicas com, 72
usos terapêuticos, 235
Bloqueadores dos canais de potássio, 269*f*
Bloqueadores dos canais de sódio, 269*f*
tratamento antianginoso, 281*f*, **286**
Bloqueadores ganglionares, 65, 65*f*, **69-70**, 69*f*
locais de ação, 66*f*
Bloqueadores neuromusculares, 65, 65*f*-66*f*, 70-73, 71*f*-72*f*, 184
ações, 71-72
antagonistas competitivos para, 59
despolarizantes, 70, **72-73**
duração de ação, 72*f*
efeitos adversos, 71, 72*f*, 73
farmacocinética, 71-73, 71*f*
interações farmacológicas com, 71-72
mecanismos de ação, 70-72, 70*f*, 73*f*
não despolarizantes (competitivos), 70-72, 70*f*
usos terapêuticos, 72
Bloqueadores para, 101, 103*f*
*Boceprevir,* 567*f*, 571*f*
Bradicardia, 98
Bradicina, 259
BRA. *Ver* Bloqueador do receptor de angiotensina
*Brimonidina,* 101*f*
*Brinzolamida,* 101*f*
*Bromocriptina,* 107*f*, 114, 329, 335*f*, 346
Broncodilatação, *epinefrina* e, 83
Broncodilatadores, inalação oral de, 4
*Bronfeniramina,* 393*f*
*Budesonida,* 382*f*
intranasal contra rinite alérgica, 389
*Bumetanida,* 225*f*, 241*f*-242*f*, 247, 255*f*
*Bupivacaína,* 171*f*, 186
*Buprenorfina,* 191*f*, 194*f*, 199
*Buspirona,* 121*f*, 126-127, 126*f*, 130*f*
*Buspropriona,* 135*f*, 137, **138-139**, 143*f*, 218
*Bussulfano,* 587*f*, 602
*Butalbital,* 128, 467
*Butenafina,* 535*f*, **544**
Butirilcolinesterase, 53
Butirofenonas, propriedades antieméticas, 407*f*, 408
*Butoconazol,* 535*f*
*Butorfanol,* 191*f*, **200**


## C


$CE_{50}$, 30, 30f-31*f*, 34, 35*f*
Cabelo, depósito de fármacos no, 17
*Cafeína,* 215, 215*f*, 216
Calafrios relacionados com anfotericina B, 537
Cálcio,
contração cardíaca e, 256, 258*f*
em contração cardíaca, *digoxina* e, 264, 264*f*
excreção, diuréticos e, 244-245
*Calciprotieno,* 435*f*, 436
*Calcitonina,* 441*f*, 443-444
*Calcitriol,* 435*f*, 436
*Camptotecinas,* 612
CAM. *Ver* Concentração alveolar mínima (CAM)
Canabinoides sintéticos, **209**
*Canagliflozina,* 335*f*, 346
Canais de sódio voltagem sensíveis, 52, 53*f*
Canais iônicos,
de membrana afetados por receptores, 47, 47*f*
disparados por ligante, 26-27, 26*f*-27*f,* 55
disparados por voltagem, 27
Câncer
epidemiologia, 587
quimioterapia contra. *Ver* Anticâncer, fármacos
taxas de mortalidade, 587
tratamento do,
controle, 587


booksmedicos.org

para alívio, 588, 590*f*
para cura, 587, 589*f*
*Candesartana,* 225*f*, 255*f*
farmacocinética, 261
potência, 30
*Cannabis,* 208*f*
Capecitabina, 587*f*, **596-597**, 597*f*
Capilares cerebrais,
estrutura dos, 10, 11*f*
permeabilidade, 10, 11*f*
Capilares, estrutura dos, 10, 11*f*
*Capreomicina,* 525*f*
contra tuberculose, 530
*Captopril,* 225*f*, 232, 255*f*, 260
*Carbacol,* 51*f*, 55, 55*f*, **57**, 61*f*, 101*f*
Carbamatos, inseticidas, toxicidade dos, 637
*Carbamazepina,* 136*f*, 157*f*, **162-163**, 162*f*, 167*f*-168*f*
e a indução do citocromo P450, 15
Carbapenemos, 483*f*, **490-492**
espectro antibacteriano, 491
farmacocinética, 491
*Carbidopa,* 107*f*, **110-112**
absorção e biotransformação, 111-112
efeitos adversos, 112
mecanismo de ação, 111, 111*f*
usos terapêuticos, 111
*Carbonato de cálcio,* 405-406
contra a doença péptica, 401*f*
*Carboplatina,* 588*f*, **610-612**
*Caritromicina,* 346, 499*f*, 505, 508, 508*f*
biotransformação, 16
contra úlcera péptica, 401*f*
espectro antibacteriano, 506
interações farmacológicas, 508
no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*, 402
*Carmustina,* 587*f*, 601-602, 602*f*
*Carteolol,* 95*f*, 101, 101*f*
Carvão ativado, doses múltiplas, 632, 632
*Carvedilol,* 95*f*, **103**, 225*f*, 235, 255*f*, 261-262
ações, 103
efeitos adversos, 103
usos terapêuticos, 103
*Caspofungina,* 535*f*, 542*f*
Catecolaminas, 82, 92*f*
endógenas, 95
oxidação de, 16
Catecolaminas endógenas, 95
Catecol-*O*-metiltransferase (COMT), 78, 82, 84, 113
CBM. *Ver* Concentração bacteriana mínima
*CDF Hidralazina + dinitrato de isossorbida*, 256*f*, 255*f*
*Cefaclor,* 483*f*
*Cefadroxila,* 483*f*
Cefaleia em salvas, fármacos contra, 467
Cefaleia tensional, fármacos contra a, 467
Cefaleia. *Ver* Enxaqueca
*Cefalexina,* 483*f*
Cefalosporinas, 483*f*, **488-490**
administração de, 490, 491*f*
distribuição das, 490
efeitos adversos, 490
eliminação, 490, 491*f*
espectro antibacteriano, 488-489, 490*f*
farmacocinética, 490
primeira geração,
espectro antibacteriano, 488-489, 490*f*
usos terapêuticos, 491*f*
quarta geração, espectro antibacteriano, 488-489, 490*f*
resistências, 489-490
segunda geração,
espectro antibacteriano, 488-489, 490*f*
usos terapêuticos, 491*f*
terceira geração,
espectro antibacteriano, 488-489, 490*f*
usos terapêuticos, 491*f*
*Cefazolina,* 483*f*, 490
*Cefdinir,* 483*f*
*Cefepima,* 483*f*, 489
*Cefixima,* 483*f*
*Cefotaxima,* 483*f*, 489
*Cefotetana,* 483*f*
*Cefoxitina,* 483*f*
*Cefprozila,* 483*f*
*Ceftarolina,* 483*f*, 489
*Ceftazidima,* 483*f*, 489
*Ceftibuteno,* 483*f*
*Ceftizoxima,* 483*f*
*Ceftriaxona,* 483*f*, 489-490
*Cefuroxima,* 483*f*
Cegueira dos rios, 562, 563*f*
*Celecoxibe,* 447*f*, 455-456, 456*f*
como auxiliar da anestesia, 172
Célula apresentadora de antígeno, 619
Células cancerosas, massa de, efeito de vários tratamentos no, 587-590, 589*f*
Células de Leidyg, 360
Células endoteliais vasculares, mediadores químicos sintestizados, 292, 292*f*
Células marca passo cardíacas, 269
Cernicterus, causado por sulfonamidas, 519
*Certolizumabe,* 448*f*
efeitos adversos, 455-456
farmacocinética, 455
usos terapêuticos, 455
*Certulizumabe pegol,* 460
Cestóideos, 561*f*, **564-566**, 565*f*
*Cetamina*, 171*f*, 178
para anestesia, **184**
vantagens e desvantagens, 185*f*
*Cetirizina,* 382*f*, 393*f*, 394, 396
contra rinite alérgica, 389
*Cetoconazol,* 365*f*, 535*f*, 545
como inibidor do citocromo P450, 15
na síntese do esteroides, 371
*Cetolídeos,* 499*f*
*Cetoprofeno,* 447*f*, 456*f*
*Cetorolaco,* 447*f*, 450*f*, 456*f*, 465*f*
*Cetotifeno,* 393*f*, 395-396
*Cetuximabe,* 588*f*, **610**
*Cevimelina,* 51*f*, 57
*Chlamydia trachomatis*, 506*f*
Choque anafilático, *epinefrina* contra, 84
Chumbo, toxicidade, 636-637, 636*f*
Cianeto, toxicidade, 635
*Cianocobalamina,* ($B_{12}$), 423*f*, **425-426**, 635
*Ciclesonida,* 382*f*
contra rinite alérgica, 389
*Ciclizina,* 393*f*, 395, 407*f*
Ciclo celular, 588, 591*f*
lugar das célula tumorais no, e tratamento com fármacos anticâncer, 588, 591*f*
*Ciclofosfamida,* 108*f*, 587*f*, **601**, 601*f*
metabólitos e toxicidade renal, 11
*Ciclopentolato,* 65*f*, 67, **69**, 69*f*
*Ciclopirox,* 535*f*, **545**
Cicloplegia, 66-67, 69
*Ciclosserina,* 525*f*
contra tuberculose, 531
*Ciclosporina,* 619*f*, **620-622**
dosagem e administração, 20
Cicloxigenase (COX),
COX-1, 448, 448*f*, 451, 453, 453*f*
acetilação pelo ácido acetilsalicílico, 294, 296*f*
COX-2, 448, 448*f*, 451
na síntese de prostaglandinas, 448-449, 448*f*
*Cidofovir,* 567*f*, **572-573**, 573*f*
*Cilostazol,* 291*f*, 295*f*, **298**
*Cimetidina,*
contra úlcera péptica, 401*f*, 402
interações farmacológicas com, 403, 403*f*
CIM. *Ver* Concentração inibitória mínima
Cinética de Michaelis-Mentem, 13
Cinética de ordem zero, 13, 13*f*
Cinética de primeira ordem, 13, 13*f*
Cinética não linear, 13
*Ciproeptadina,* 207, 393*f*, 395
*Ciprofloxacino,* 513*f*, **514**
Cirrose hepática, 244, 249, 251
*Cisatracúrio,* 65*f*, 71, 171*f*


booksmedicos.org

*Cisplatina,* 588*f*, **610-612**
Cisticercose, 565*f*
*Citalopram,* 135*f*, 137, 143*f*
*Citarabina,* 587*f*, 597
Citocinas, 620, 620*f*
produção e função das, 619, 621*f*
inibidores seletivos, 619*f*
Citocromo P450 (CYP),
*barbitúricos* e, 127
e a biotransformação dos ISCS, 136
especificidade, 14
*eszopiclona,* 129
indutores, 15, 15*f*
inibição do, 508*f*, 511
inibidores, 15
isoenzimas, 14-15, 15*f*
na biotransformação de fase I, 14-16, 14*f*
nomenclatura, 14
variabilidade genética, 14-15
*zolpidem,* 129
Citocromo P450, polimorfismo genético na isoenzima, 14
Citomegalovírus,
infecções, 567*f*
retinites, 572
*Citrato de cálcio,* 405
*Citrato de magnésio,* 410, 410*f*
*Cladribina,* 587*f*, 595
*Clemastina,* 393*f*
*Clevidipina,* 226*f*
*Clindamicina,* 431*f*, 433, 499*f*, **510**, 510*f*
*Clobazan,* 157*f*
*Clofazimina,* 525*f*, **532**
*Clomifeno,* 351*f*, 354-355
*Clomipramina,* 135*f*, 143*f*
*Clonazepam,* 121*f*, 124, 160
biotransformação e, 14
efeitos ansiolíticos, 123
*Clonidina,* 77*f*, **88**, 96, 226*f*
contra hipertensão, 236
Clonorquíase, 564*f*
*Clopidogrel,* 291*f*, 295*f*, **296-297**, 296*f*, 405
biotransformação, 15
efeitos adversos, 297
farmacocinética, 297
mecanismo de ação, 296, 296*f*
usos terapêuticos, 296-297
*Clorambucila,* 587*f*, 602
*Cloranfenicol,* 473, 475, 499*f*, **509**
*Clorazepato,* 121*f*
*Clordiazepóxido,* 121*f*
*Clorfeniramina,* 389, 393*f*
contra rinite alérgica, 389
*Cloroprocaína,* 171*f*
*Cloroquina,* 547*f*, 551-553, 553*f*
*Clorotiazida,* 241*f*, 244
*Clorpromazina,* 147*f*, 149*f*, 150, 153*f*
biotransformação, 14
relação de dose letal e dose eficaz, 122*f*
*Clortalidona,* 225*f*, 241*f*, 244, 246
*Clostridium difficile,*
colite causada por, 405
fármacos usados para tratar, 508, 513
*Clostridium perfringens*, 484
*Clotrimazol*, 535*f*, 545
administração tópica, 4
*Clozapina,* 147*f*, 148, 149*f*, 153*f*
CMA. *Ver* Complexo *Mycobacterium avium*
CMV. Ver Citomegalovírus
Coagulação do sangue, **298-299**
inibidores da, 299. *Ver também* Anticoagulantes
via extrínseca, 299, 299*f*
via intrínseca, 299, 299*f*
Coagulo, formação, 294
*Cocaína,* 77*f*, 78, **89-90**, **206**, 215*f*, **218**, 218*f*
dor toxácia, 206
efeitos, 207*f*
manifestações clínicas, 206
mecanismo de ação, 83, 83*f*, 206*f*
toxicidade, 206
*Codeína*, 191*f*, 192, 194*f*, **196**
*biotransformação da,* 15
*+ guaifenesina,* 382*f*
contra tosse, 390
Colágeno, 292-293
*Colchicina,* 447*f*
efeitos adversos, 463, 463*f*
farmacocinética, 463
mecanismo de ação, 463
usos terapêuticos, 463
Colera, fármacos usados contra a, 501*f*
*Colesevelam,* 311*f*, 319, 335*f*, 346
Colesterol, inibidor da absorção de, 311*f*, 319
Colesterol, níveis plasmáticos, 318*f*
*Colestipol,* 311*f*
*Colestiramina,* 311*f*, 318-319, 355
Colina,
na síntese de acetilcolina, 51, 53*f*
reciclagem de, 53*f*, 54
Colina acetiltransferase, 51, 53*f*
Colina, ésteres da, 55
Colinérgicos, fármacos, **51-61**
Colinérgicos, neurônios, 45, 46*f*, **51-55**
neurotransmissão nos, 51-55, 53*f*
Colinomiméticos, 54
*Colistina,* 484*f*, 494
Compartimentos de água, distribuição de fármacos, 12
Compartimentos plasmáticos, distribuição de fármacos, 11, 12*f*
Complexo fármaco-receptor, 25-26, 25*f*
Complexo *Mycobacterium avium*, 527
Concentração alveolar mínima (CAM), 175, 175*f*
Concentração bactericida mínima (CBM), 473, 473*f*
Concentração inibitória mínima (CIM), 473, 473*f*, 514
Concentração plasmática de fármaco de equilíbrio,
com infusão intravenosa contínua,
abordagem exponencial, 20, 19*f*
método exponencial de, 18, 18*f*
tempo necessário para alcançar, 19, 19*f*
velocidade de infusão, 18
com regime de doses fixas/tempo fixo, 19-20, 19*f*
com administração oral múltipla, 20, 20*f*
com injeções IV múltiplas, 19-20, 19*f*
efeito da frequência de dosagem, 20
Constante de ionização ($pK_a$), 7, 7*f*
Constante de Michaelis ($K_m$), 13, 13*f*
Contração cardíaca, receptores ativados por ligante, 27
Contração do músculo cardíaco, *digoxina* e, 263-264, 264*f*
Contração muscular,
fisiologia da, **255-259**
receptores disparados por ligantes, 27
Contraceptivos,
adesivos transcutâneos, 358
anéis vaginais, 358
classes de, 357-359
dispositivos intauterinos de progestinas, 359
efeitos adversos, 359-360
hormonais, **357-360**
implantes de progestinas como, 359
mecanismo de ação dos, 359
mini pílulas como, 358
pós-coito, 359
progestinas injetáveis como, 358-359
Contra distúrbios musculares, 124
como auxiliar da anestesia, 172
usos terapêuticos, 61
Convulsões. *Ver também* Epilepsia
atônica, 159
ausência, 159, 161*f*
benzodiazepínicos para, 124
causas, 158
classificação, 158-159, 158*f*
clônica, 159
em idosos, fármacos usados para tratar, 161*f*, 164
etiologia, 157-158, 158*f*
focal, 158-159
generalizada, 158*f*, 159, 161*f*

booksmedicos.org

início focal, 160
mecanismo de ação dos antiepilépticos, 159
mioclônica, 158*f*, 159, 161*f*
parcial, 158*f*, 161*f*
complexa, 158*f*, 159
simples, 158*f*
rolandica benigna, fármacos usados contra, 161*f*
seleção de fármacos, 160
tônica, 159
tônico-clônica, 158-159, 161*f*
Corticosteroides, 365*f*, **627**. *Ver também* Glicocorticoides, Mineralocorticoides
absorção, 369
contra DPOC, 388
contra rinite alérgica, 389
destino, 369
dosagem, 369
duração de ação, 368*f*
efeitos adversos, 369-370
efeitos anti-inflamatórios, 367, 368*f*
efeitos de retenção de sal, 368*f*
eliminação, 369*f*
farmacocinética, 369
função inibidores, 365*f*, 370-371
inalação nasal, 4
inalação oral, 4
inalado,
ações nos pulmões, 384
administração, 384-385
contra asma, 382*f*, 383-385
efeitos adversos, 385
interrupção (descontinuação), 370
intranasal, 389
propriedades antieméticas, 407*f*, 408
síntese, 365, 366*f*
inibidores de síntese, 370-371
resumo, 365
sintéticos, 368*f*
sintomas de inflamação, 368
tópicos, **436-437**, 437*f*
tratamento de alergias, 368
tratamento prolongado, efeitos adversos, 369-370, 370*f*
usos terapêuticos, 367-369, 368*f*
vias de administração, 369*f*
Corticosteroides tópicos, **436-437**, 437*f*
*Corticotropina,* 161*f*, 325*f*
Cortisol, 365-366
*Cortisona,* 365*f*, 368*f*
*Corynebacterium diphteriae,* infecção por, 506*f*
*Cosintropina,* 327, 325*f*
Cotransmissão de neurônios autônomos, 52
*Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima),* 513*f*, **520-521**
administração e destino, 521*f*
aplicações terapêuticas, 521*f*
efeitos adversos, 521, 522*f*
espectro antibacteriano, 520
farmacocinética, 520
mecanismo de ação, 520
resistência, 520
Crise colinérgica, 58
Cristalúria, 518
*Cromolina,* 382*f*, 386
intranasal para tratamento da rinite alérgica, 390
*Crotamitona,* 435, 435*f*
*Cryptococcus neoformans,* 539
*Cryptosporidium parvum,* 558
*Curare,* 70
Curva dose-resposta gradual, 30, 30*f*


## D


$DE_{50}$, 35
*Dabigatrana,* 291*f*
*Dabigatrana etexilato,* **303**
*Dacarbazina,* 587*f*, **602**, 602*f*
DAG. *Ver* Diacilglicerol
*Dalfampridina,* 108*f*, 117
*Dalteparina,* 291*f*
*Danazol,* 351*f*, 361
*Dantroleno*, contra hipertermia maligna, 179
*Dapsona,* 431*f*, 525*f*, **531-532**
*Daptomicina,* 476, 484*f*, 493, 494*f*-495*f*
*Darifenacina,* 65*f*, **69**, 69*f*
*Darunavir,* 568*f*, **582**
*Dasatinibe,* 588*f*, **613**
*Daunorrubicina,* 587*f*, 598-599
DCI. *Ver* Doença cardíaca isquêmica
Débito cardíaco,
anestesia intravenosa e, 182
anestésicos inalatórios e, 176, 181*f*
*Delavirdina,* 568*f*, **578**
*Demeclociclina,* 499*f*
*Denosumabe,* 441*f*, 444
Densidade óssea, 354, 355*f*. *Ver também* Osteoporose
Depleção de potássio e diuréticos, 246, 248
Depleção de volume, causado por tiazídicos, 246
*Deprenil. Ver Selegilina*
Depressão. *Ver também* Antidepressivos, atípicos, 142
Depuração (*clearance*)
de fármacos, biotransformação e, 12-16
depuração corporal total, 17
intestinal, 17
na bile, 17
na concentração de equilíbrio no plasma de fármacos infundidos, 18
nos pulmões, 17
Depuração de fármacos por meio da biotransformação, 12-16, 14*f*-16*f*
Descongestionante nasal,
administração, 4
contra rinite alérgica, 389
*Desferroxamina,* 425, 635
*Desflurano*, 71, 171*f*, **179**
características, 181*f*
vantagens e desvantagens do, 185*f*
*Desidroemetina*, 547*f*
*Desidroepiandrosterona (DHEA),* 360-361
*Desipramina,* 135*f*, 143*f*
*Desirudina,* 291*f*, **302**
*Desloratadina,* 382*f*, 393*f*, 394
contra rinite alérgica, 389
*Desmopressina,* 325*f*, 330
administração de, 4
*Desogestrel,* 351*f*
Dessensibilização de receptores, 29, 30*f*, 81
*Desvenlafaxina,* 135*f*, **138**, 143*f*
*Dexametasona,* 108*f*, 365*f*, 367, 368*f*, 407*f*, 408-409
*Dexlansoprazol,* contra doença da úlcera peptical, 401*f*
*Dexmedetomidina,* 171*f*
para anestesia, **184**
vantagens e desvantagens, 185*f*
*Dexmetilfenidato,* 215*f*, 221
*Dextroanfetamina,* 215*f*, 219
*Dextrometorfano,* 196, 382*f*
+ guaifenesina, 382*f*
contra tosse, 390
DHA. *Ver Ácido docosa-hexaenoico*
DHEA. *Ver* Desidroepiandrosterona (DHEA)
DHFR. *Ver* Di-hidrofolato redutase
DHODH. *Ver* Di-hidro-orotato desidrogenase
DHT. *Ver* 5α-di-hidrotestosterona
Diabetes insípido, diuréticos para, 245
Diabetes melito, 335-336
gestacional, 335
tipo I, **335-336**, 336*f*
tipo 2, 335, **336**, 336*f*
tratamento, 336, 337*f*, 348*f*
Diacilglicerol (DAG) como segundo mensageiro, 27, 47*f*, 54, 80, 81*f*
Diazepam, 121*f*, 157*f*, 160
efeitos ansiolíticos, 123
na anestesia, 183
*Diciclomina,* contra úlcera péptica, 401*f*
*Diclofenaco,* 447*f*, 456*f*
*Dicloxacilina,* 483*f*, 485
*Didanosina,* 567*f*, **577**, 578*f*
*Dienogest,* 356, 358
*Dienogest com* valerato de estradiol, 351*f*
*Dietilamida do ácido lisérgico (LSD),* 208


booksmedicos.org

*Dietilcarbamaxina,* 561*f*, 562
*Dietilpropiônico,* 375-376, 375*f*
*Difenhidramina,* 393*f*, 395, 397, 409
como auxiliar da anestesia, 172
contra a rinite alérgica, 389
*Difenilalquilaminas,* 234
*Difenoxilato + atropina,* 409*f*
*Difenoxilato contra diarreia,* 401
Difilobotríase, 565*f*
*Diflunisal,* 447*f*
Difosfato de adenosina(ADP) e ativação de plaquetas, 292*f*-293*f*, 293
Difosfato de guanosina, (GDP), 27*f*
*Difusão*
*facilitada,* 6, 6*f*
*passiva,* 6, 6*f*
Digoxina, 84, 255*f*, 269*f*, **277-278**
dosagens e administração, 20
mecanismo de ação dos, 263-264, 263*f*
Di-hidroergotamina, 465*f*, 467, 468*f*
Di-hidrofolato redutase, 592-593
Di-hidropiridina, 235, 281*f*, 285
Di-hidro-orotato desidrogenase, 458
Di-hidrotestosterona, 419
Di-hidroxifenilalanina (DOPA), 77
*Diltiazem,* 226*f*, 235, 269*f*, **277**, 281*f*, 285
*Dimedrinato,* 393*f*, 395, 407*f*
*Dimercaprol,* 637
*Dimetil fumataro,* 108*f*, 117
*Dipiridamol,* 291*f*, 295*f*, **298**
Discinesia tardia, 151-152
Disfunção erétil (DE), 415*f*
definição, 415
fármacos para o tratamento, 415-418, 415*f*
Disfunção hepática, 474
Disfunção renal, 474
Disfunção sexual, 137. *Ver também* Disfunção erétil
Disfunção vestibular, 502
*Disopiramida,* 269*f*, **272-273**
*Dissulfiram,* **210**, 212*f*
*Distonias,* 149
Distribuição de fármacos, 1, 1*f*, 9-12, 11*f*
Distúrbio bipolar, fármacos usados para tratar, 136*f*, 143
Distúrbio de Tourette,
*haloperidol* para, 150
*pimozida* para, 150
*risperidona* para, 150
Distúrbio proliferativo pós-transplante, 623
Distúrbios de ansiedade, benzodiazepínicos para, 123-124
Distúrbios de pigmentação, fármacos usados para tratar, **435**, 435*f*
Distúrbios dermatológicos, fármacos usados contra, **431-438**, 435*f*
Distúrbios do sono, benzodiazepínicos para, 123-124
Distúrbios do sono, ISCS para, 137
Distúrbios ósseos, fármacos usados para tratar, **441-444**, 441*f*
Distúrbios trombóticos, 291
Distúrbios urológicos, fármacos usados para tratar, **415-421**
Diuréticos, 225*f*, **241-251**, 241*f*
contra diabetes insípido, 245
contra hipercalcemia, 246
contra insuficiência cardíaca, 262
de alça, **229-230**, 241*f*, **247-248**
ações dos, 247
efeitos adversos, 248, 248*f*
farmacocinética, 248
mecanismo de ação, 247
urina produzida por, 247, 247*f*
usos terapêuticos, 247
de teto, 243, **247-248**
e composição da urina, 251*f*
hiperuricemia causada por, 246, 248
locais de ação, 242*f*
osmóticos, 251
poupadores de potássio, **230**, 241*f*, **248-250**, 248*f*
tiazídicos, **229**, 241*f*-242*f*, **243-247**
ações dos, 244-245
efeitos adversos, 246, 246*f*
farmacocinética, 245
mecanismo de ação, 244
urina produzida por, 244, 244*f*
usos terapêuticos, 245
tipo tiazídicos, 242*f*, 244, 244*f*, 246-247
Diuréticos de alça. *Ver* Diuréticos
Diuréticos poupadores de potássio,
*Divalproex,* 157*f*, 161*f*-162*f*, **166**, 168*f*
DNA girasse, 513
*Dobutamina,* 77*f*, **87**, 255*f*
*Docetazel,* 587*f*, **604-605**
*Docusato,* 193, 410
Doença arterial coronariana (DAC), 282. *Ver também* Doença cardíaca coronariana
Doença cardíaca coronariana (DCC), 311, 314*f*
Doença cardíaca isquêmica (DCI), 281
Doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), 311, 314
Doença de Addison, 249, 327
*hidrocortisona para,* 367
Doença de Chagas, 554
Doença de Crohn, 594
Doença de Graves, 332
Doença de Hansen. *Ver* Lepra.
Doença de Lyme, tratamento farmacológico, 501*f*
Doença de Paget, 441
Doença de Parkinson,
etiologia da, 109-110
fármacos usados para tratar, 110-114
tratamento da, 69, 107*f*-108*f*, 110-114
Doença do legionário, 506*f*
Doença do sono. *Ver Tripanossomíase*
Doença pulmonar obstrutiva crônica, DPOC, 68, 98, 381, 387
administração, 4
fármacos usados para tratar, 382*f*, **387-388**, 387*f*
Doenças neurodegenerativas, **107-118**
*Dofetilida,* 269*f*, **277**
*Dolasetrona,* 407*f*, 408
*Doloxetina,* 78, 135*f*, **138**, 143*f*
*Dolutegravir,* 568*f*, **584**
*Donepezila,* 51*f*, **59-60**, 107*f*, 397
*Dopamina,* 77*f*
ações da, 86, 87*f*
biotransformação, 113*f*
como neurotransmissor, 45
dose excessiva, 87
efeitos adversos, 87
efeitos cardiovasculares, 86
síntese de, 77, 110, 111*f*
usos terapêuticos, 86-87
Dopamina β-hidroxilase, 78
Dor,
definição, 191
manejo, 191
neuropática, 191
nociceptiva, 191
Dores de cabeça. Ver *Enxaqueca*
coração, inervação dual, 43
fármacos usados para tratar, 464-468, 465*f*
*Doripeném,* 483*f*, 490
*Dorzolamida,* 101*f*
*Dosagem,* regimes de,
dose-fixa, tempo fixo, 19-20
e ajuste de dosagem, 21, 22*f*
infusão contínua, 18-19
otimização, 20-21
por injeções múltiplas, 19-20
Dos anestésicos inalados, 175
*Dose*
e ligação do fármaco ao receptor, 31, 31*f*
e o efeito do fármaco, 32, 32*f*
Dose de carga, 21, 21*f*
Dose de manutenção, 20-21
*Doxazosina*, 95*f*, **96-97**, 226*f*, 235, 415*f*, 418
*Doxepina,* 121*f*, 131, 135*f*, 140, 143*f*
*Doxiciclina,* 499*f*, 501-502
*Doxilamina,* 393*f*, 395
*Doxorrubicina,* 587*f*, 598-599
DPOC – doença pulomonar obstrutiva crônica,
*Dronedarona,* 269*f*, **276**
*Droperidol,* 407*f*, 408

booksmedicos.org

*Drospirenona,* 357
com etinilestradiol, 351*f*
$DT_{50}$, 35
*Dutasterida,* 351*f*, 362, 415*f*, 419-421

## E

ECA. *Ver* Enzima conversora de angiotensina
*Econazol*, 535*f*
Ecstase. *Ver* metilenodioximetanfetamina (MDMA)
*Ecotiofato*, 51*f,* **60**, 60f-61*f*
*Edrofônio*, 51*f,* **58**, 61*f,* 70-71
*Efavirenz*, 568*f,* **578-579**, 580*f*
*Efavirenz + entricitabina + tenofovir*, 568*f*
*Efedrina*, 77*f,* 82*f,* 90
mecanismo de ação da, 83, 83*f*
Efeito da primeira dose, dos antagonistas adrenérgicos, 97, 97*f*
Efeito pós-antimicrobiano, 476, 504
Efeitos Wolff-Chaikoff, 332
Eficácia de fármacos, 31, 31*f*
*Eflornitina*, 547*f,* **556**
Eicosanoides. Ver Prostaglandinas
*Eletriptana*, 465*f*
Eliminação de fármacos, 1, 1*f,* 12
fatores que afetam, 12
pelos rins 16-17, 17*f*
*Elvitegravir*, 568*f,* **584**
*Elvitegravir + cobicistat + tenofovir + entricitabina*, 568*f*
$E_{máx}$, 31-34
Êmbolo *vs.* Trombo, 291
*Emedastina*, 393*f,* 396
Emergência hipertensiva, 237
Êmese, 193
Emoções e sistema nervoso autônomo, 43
*Enalapril*, 225*f,* 231, 255*f,* 260*f*
*Enalaprilato*, 233
Endocitose, 6, 6*f*
*Enfuvirtida*, 568*f,* **583**
Enjôo do movimento, prevenção do, 68, 68*f*
*Enoxaparina*, 291*f*
*Entacapona*, 107*f,* 113, 113*f*
*Entamoeba histolytica*, 547, 548*f,* 549
*Entecavir*, 567*f,* 569, **571**
*Enterobacter aerogenes*, 488
Enterobíase, 563*f*
*Enterococcus faecalis, vancomicina-resistente*, 493, 510
*Enterococcus faecium*, 510
*Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, 493, 510
*Enterococos resistentes à vancomicina* (ERV), 493
*Entricitabina*, 567*f,* **577**
*Entricitabina* + tenofovir, 568*f*
Envenenamento por cogumelos, tratamento, 67
Enxaqueca, 465
aguda, tratamento sintomático, 466-467
base biológica, 466
profilaxia, 467, 468*f*
tipos de, 465
Enxaqueca, β-bloqueadores para, 103*f*
*Enzalutamida*, 351*f,* 362, 588*f,* **616**
Enzima conversora de angiotensina, inibidores da, 225*f*, 226-227, **231-233**, 255*f*, **259-260**
ações dos, 231-232, 233*f*, 259
efeitos adversos, 233, 233*f*, 260, 260*f*
farmacocinética, 232-233, 260
indicações, 259-260
usos terapêuticos, 232
Epilepsia, **157-168**. *Ver também* Seizures
estratégias de tratamento, 160*f*
estrutural, 158
focal, 161*f*
generalizada primária, fármacos usados contra, 161*f*
genética, 158
metabólica, 158
na gestação, 167
neuroimagem em, 157, 158*f*
parcial, fármacos usados contra 161*f*
rolândica benigna, fármacos usados contra, 161*f*
saúde da mulher e, 167
tratamento farmacológico 157*f*
*Epinefrina*, 77*f,* 82*f*
ações da, 34, 41, 83-84
antagonistas adrenérgicos e, 96, 96*f*
como neurotransmissor, 45
e anestésicos, 84
efeitos adversos, 84-85
efeitos cardiovasculares, 83, 84*f*
farmacocinética, 84, 84*f*
mecanismo de ação, 83, 83*f*
usos terapêuticos, 84
*Epirubicina*, 587*f,* **598-599**
*Eplerenona*, 225*f,* 241*f,* 248-250, 255*f,* 261, 365*f,* 371
*Epoprostenol*, 450
*Eprosartana*, 225*f*
*Eptifibatida*, 291*f,* 295*f,* **297-298**
efeitos adversos, 298
farmacocinética, 297-298
mecanismos de ação, 297, 297*f*
usos terapêuticos, 297
Equilíbrio de potássio. *Ver também* Hiponatremia
regulação renal do, 241-243, 242*f*
*Equilina*, 351
Equinocandinas, **541**
Equinococose, 565*f*
Equivalência terapêutica, 9
*Ergotamina*, 467
*Eritromicina*, 28, 431*f,* 433-434, 499*f,* 505, 508*f*
como inibidor do CYP450, 15
contraindicações, 508
espectro antibacteriano, 506
icterícia colestática causada por, 508
interações farmacológicas, 508
ototoxicidade, 508
*Eritropoietina*, **426**
*Erlotiniba*, 588*f,* **613**
*Ertapeném*, 483*f,* 490-491
*Escherichia coli*
crescimento in vitro, 493*f*
resistência aos antimicrobianos, 488
*Escitalopram*, 135*f,* 143*f*
Esclerose lateral amiotrófica (ELA), 108*f*-109*f*
tratamento farmacológico, 107*f*-108*f*, 118
Esclerose múltipla, tratamento farmacológico, 107*f*-108*f*, 116-117
*Escopolamina,* 65*f*-66*f*, **68**, 68*f*-69*f*
administração transdermal, 4
*Eslicarbazepina*, 157*f,* 162*f,* **163**, 168*f*
*Esmolol*, 95*f,* **102**, 225*f,* 231, 269*f,* 275
*Esomeprazol*, contra úlcera péptica, 401*f,* 404
Espasmos infantis, fármacos usados contra os, 161*f*
*Espironolactona,* 225*f*, 241*f*-242*f*, 248-250, 255*f*, 261, 365*f*
ações, 249
efeitos adversos, 250
farmacocinética, 250
mecanismo de ação, 248-249
para insuficiência cardíaca, 249
usos terapêuticos, 249, 371
Esquistossomíase, 564*f*
Esquizofrenia, 147, 153*f*
Estado de equilíbrio,
definição, 18, 19*f*
dose de manutenção e, 20-21
Estado epilético, 161*f*, 167
Estatinas. *Ver* Inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase
*Estavudina*, 567f, **576-577**
*Estazolam*, 121*f,* 124
Esteroides adrenocorticais. *Ver* Corticosteroides
*Estibobliconato de sódio,* 547*f*, **557**
Estimulantes psicomotores, **215-221**
*Estradiol*, 351, 351*f,* 353
*Estradiol valerato*, 353
*Estreptomicina,* 499*f*
contra a tuberculose, 529

booksmedicos.org

*Estreptoquinase,* 291*f*, 305, 307, 307*f*-308*f*
*Estriol*, 351
Estrogênios, **351-354**, 351*f,* 587*f,* 608
  biotransformação, 353-354
  de ocorrência natural, farmacocinética dos, 353
  efeitos adversos, 354, 354*f*
  farmacocinética, 353-354
  mecanismo de ação, 351-352
  sintéticos, 353
  usos terapêuticos, 352-353
*Estrona*, 351, 351*f*
Estrongiloidíase, 563*f*
Esvaziamento gástrico, fármacos que afetam, 8
*Eszopiclona*, 121*f,* **129**
*Etambutol*, 525*f*
  contra tuberculose, 529
*Etanercepte*, 447*f,* 460
*Etanol*, **209-211**
  biotransformação, 13, 13*f,* 211f-212*f*
  oxidação, 16
*Etidronato*, 442-443
Etilenoglicol, **634**, 634*f*
*Etinilestradiol*, 351, 351*f*
*Etionamida*, 525*f*
  contra tuberculose, 531
*Etodolaco*, 447*f,* 456*f*
*Etomidato*, 171*f*
  para anestesia, **184**
*Etonogestrel*, 351*f*
  com etinilestradiol, 351*f*
*Etoposídeo*, 588*f,* **612-613**, 614*f*
*Etossuximida*, 157*f,* 162*f,* **163**, 168*f*
*Etravirina*, 568*f,* **579**
*Everolimo*, 619*f,* 623*f,* **624**
Excipiente(s), 9
Excreção de cloretos e diuréticos, 244
Excreção de sódio, diuréticos e, 244
*Exemestano*, 588*f,* 607
*Exenatida*, 335*f,* 340
Exocitose, 6
*Ezetimiba*, 311*f,* 319-320
*Ezogabina*, 157*f,* 162*f,* **163**, 168*f*

## F

*Famotidina,* 401*f*, 402
  como auxiliar da anestesia, 172
*Fanciclovir,* 567*f*, **574**, 574*f*
Farmacocinética, 1, 1*f*
Farmacodinâmica, definição de, 1, 25
Fármacos anti-Alzheimer, 107*f*
Fármacos anti-ELA, 108*f*-109*f*
Fármacos autonômicos, 39
Fármacos de abuso, 205-212, 205*f,* 211*f*
  potencial relativo de dependência física, 206*f*
Fármacos hidrossolúveis, absorção, 6
Fármacos inotrópicos, 255*f*
  contra insuficiência cardíaca, **262-266**
Fármacos lipossolúveis,
  absorção, 6, 6*f*
  distribuição, 10
Fármacos protetores de mucosas, 401*f*, **406**
Fármacos queratolíticos, 435*f*, 436
Fármacos quimioterápicos. *Ver também* Anticâncer, fármacos, Quimioterapia
  contra o câncer, **587-616**
  efeitos eméticos, 407
Fármacos usados contra, 511, 515
Fase de distribuição, 9, 10*f*
Fase de eliminação 10, 10*f*
Fator de crescimento mieloide, 426
Fator de necrose tumora (FNT), 620
Fator de transcrição, 28
Fatores estimulantes de colônias de granulócitos macrófagos (FSC-GM), 426-427
Fator estimulante de colônia de granulócitos (FSC-G). *Ver Filgrastim*
Fator intrínseco, 425
Fator tecidual, 298-299
Febre das montanhas rochosas, fármacos usados contra a, 501*f*
Febre relacionada com *anfotericina B,* 537
*Febuxostate*, 448*f*, 464, 448*f*, 464
*Felbamato*, 157*f,* 162*f,* **163**, 163*f,* 168*f,* 157*f*, 162*f*, **163**, 163*f*, 168*f*
*Felodipina*, 226*f,* 281*f,* 226*f*, 281*f*
  contra angina, 281*f,* 281*f*
*Fenciclidina,* 184
Fenda sináptica, 45
*Fenelzina,* 112, 135*f*, 142, 143*f*
*Fenilefrina,* 77*f*, 82*f*, **88**, 382*f*
  contra rinite alérgica, 390
  especificidade de receptor, 80
  mecanismo de ação, 83, 83*f*
  usos terapêuticos, 67, 178
*Fenitoína*, 157*f*, 162*f*, 165*f*, 167*f*-168*f*
  biotransformação da, 13, 13*f*
  hiperplasia gengival com, 165, 165*f*
*Fenobarbital,* 121*f*, 157*f*, 162*f*, **165**, 549. *Ver também* Barbitúricos
  e indução de citocromo P450, 15
  eliminação renal, 17
*Fenofibrato*, 311*f,* 317-318
*Fenoldopam,* 77*f*, **87**, 226*f*
Fenômeno de Raynaud, 102
*Fenoprofeno,* 447*f*, 456*f*
Fenotiazínicos, propriedades antieméticas, **407**, 407*f*
*Fenoxibenzamina,* **95-96**, 95*f*-96*f*, 419
  efeitos adversos, 96
  efeitos cardiovasculares, 96
  mecanismo de ação, 97
  para reversão da *epinefrina,* 96
  usos terapêuticos, 96
*Fentanila*, 191*f,* 194*f,* **197**
  como auxiliar da anestesia, 172
  na anestesia, 173
  vantagens e desvantagens, 185*f*
*Fentermina,* 220, 375, 375*f*, **377-378**
  com topiramato, 375*f*, 377-378
*Fentolamina,* 95*f*, 96, 143, 419
  mecanismo de ação, 97
Feocromocitoma, 96
*Ferro,* **423-425**, 423*f*
  efeitos adversos, 425
  farmacocinética, 424, 424*f*
  mecanismo de ação, 424
  toxicidade, 635, 635*f*
*Fesoterodina,* 65*f*, **69**, 69*f*
*Fexofenadina,* 382*f*, 393*f*, 394, 396
  contra rinite alérgica, 389
Fibratos, 311*f*, **317-318**, 318*f*
Fibrilação atrial,
  *dofetilida* contra, 277
  tratamento farmacológico contra, 270*f*, 273-274, 276, 278
Fibrilação ventricular, tratamento farmacológico da, 270*f*
Fibrina, formação de, 299, 299*f*
Fibrinólise, 292*f*, 294
*Fidaxomicina,* 499*f*, 508
Fígado
  biotransformação de primeira passagem, 8-9, 8*f*
  células endoteliais, estrutura, 10, 11*f*
  e anestesia, 172
Filaríase, 562, 563*f*
*Filgrastim,* 423*f*, 426-427
Filtração glomerular, 16, 16*f*
*Finasterida,* 351*f*, 362, 415*f*, 419-421, 435*f*, 437-438
*Fingolimode,* 108*f*, 117
*Fisostigmina,* 51*f*, 59*f*, 61*f*, 67-68, 71
  *antagonista para,* 67
  *toxicidade,* 61
*Fitonadiona* (vitamina $K_1$). *Ver* Vitamina $K_1$
*Flecainida,* 269*f*, **274-275**
*Flucitosina,* 535*f*, 538, 539*f*
*Fluconazol,* 535*f*, **539**, 541*f*
*Fludarabina,* 587*f*, 595
*Fludrocortisona,* 365*f*, 367, 368*f*
*Flufenazina,* 147*f*, 153*f*
*Flufenazina decanoato,* 151
*Flumazenila,* 121*f*, 124-125
Fluoroquinolonas, **513-516**, 525*f*
  absorção de, 516, 516*f*
  administração e destino, 516
  aplicações terapêuticas, 515*f*
  contra tuberculose, 531
  distribuição, 516
  eliminação, 516

booksmedicos.org

espectro antibacteriano, 514
farmacocinética, 516
interações de fármacos com, 517
mecanismo de ação, 513
reações adversas, 516, 517*f*
resistência, 515-516
*Fluoxetina*, 135*f*, 136-137, 143*f*
*Fluoximesterona,* 351*f*, 361
*Flurazepam,* 121*f*, 125, 125*f*
*Flurbiprofeno,* 447*f*, 456*f*
*Flutamida,* 352*f*, 362, 588*f*, **608**
*Fluticasona,* 382*f*
intranasal contra rinite alérgica, 389
*Fluticasona, propionato,* inalação oral, 4
Flutter atrial, 270*f*
*Fluvastatina,* 311*f*, 314
*Fluvoxamina,* 135*f*, 137, 143*f*
Fluxo de sangue,
e absorção de fármacos, 7
e distribuição de fármacos, 10
*Folato,*
inibidores da redução, 513*f*
inibidores de síntese, 513*f*
síntese e redução, associação de inibidores, 513*f*
*Fomepizol,* 634
*Fondaparinux,* 291*f*, **302-303**
Formaldeído, formação de, 522
*Formoterol,* 77*f*, **88-89**, 382*f*, 383
Formulação e biodisponibilidade de fármacos, 9
*Fosamprenavir,* 568*f*, **581**
*Foscarnet,* 567*f*, **573**, 573*f*
*Fosfato de sódio,* 410
*Fosfenitoína,* 157*f*, 161*f*-162*f*, **165**, 165*f*
Fosfodiesterase-5 (PDE-5), inibidores, **415-416**, **421**
efeitos adversos, 417
farmacocinética, 416, 417*f*
interações farmacológicas, 417
mecanismo de ação, 415-416, 416*f*
Fosfodiesterase, inibidores, 266
Fosfolipase C (FLC), 27, 47, 54
*Fosfomicina,* 484*f*, 494
Fosforilação de proteínas, 26*f*, 28, 28*f*, 54
*Fosinoprila,* 225*f*, 232, 255*f*, 260
Fototoxicidade, 502
Frequência cardíaca, regulação, 43, 54, 56, 67, 67*f*
*Frovatriptana,* 465*f*, 466
FSC-GM. *Ver* Fatores estimulantes de colônias de granulócitos macrófagos
FSC-G. *Ver Filgratim*
*Fulvestranto,* 588*f*, **606-607**
*Furosemida,* 225*f*, 241*f*-242*f*, 247, 255*f*


## G


$G_1$, 54
G6PD. *Ver* Glicose-6-fosfato desidrogenase
*Gabapentina,* 157*f*, 161*f*-162*f*, **163-164**, 168*f*
GABA. *Ver Ácido γ-aminobutírico*
*Galantamina,* 51*f*, **59-60**, 61*f*, 107*f*, 116, 397
*Ganciclovir,* 567*f*, **573**, 574*f*
Gânglios, 40-41, 46*f*
*Gencitabina,* 587*f*, **597**, 597*f*
*Genfibrozila,* 311*f*, 317-318
*Gentamicina,* 71, 431*f*, 499*f*
Gestação e anestesia, 172
*Giardia lamblia*, 548, 558
Giardíase, 547*f*, **558**, 558*f*
*Glatiramer,* 108*f*, 117
Glaucoma, 57-58, 66, 69*f*
*Gliburida,* 335*f*
Glicilglicinas, 499*f*, **502-503**
Glicocorticoides, **365-366**, 459
ação anti-inflamatória, 366
e a resistência ao estresse, 366
efeitos anti-inflamatórios, 368*f*
e o metabolismo intermediário, 366
e os níveis de células sanguíneas no plasma, 366
farmacocinética dos inalados, 388, 388*f*
regulação gênica, 367*f*
síntese, 366
*Glicopirrolato,* como auxiliar da anestesia, 172
Glicoproteína (GP) IIb/IIIa,
bloqueadores dos receptores da, 294, 297, 297*f*
receptores da, 292*f*-293*f*, 294, 296, 298*f*
Glicoproteína P (gp P), 250, 262, 273, 275-277, 286, 303, 355, 419, 606, 620
e absorção de fármacos, 8, 8*f*, 620, 624
e resistência múltipla, 591, 592*f*
funções, 8
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 518, 521
Glicosídeos cardíacos, **263-265**. *Ver também* Digoxina
*Glicosídeos digitálicos,* **263-265**
Glicuronidação, 16
*Glimepirida,* 335*f*
Glinidas, **342-343**, 347*f*
*Glipizida,* 335*f*
Globulinas antitimócitos, 619*f*, **626**
$GMP_C$. Ver Monofosfato cíclico de guanosina
GnRH. *Ver* Hormônio liberador de gonadotropina
Golimumabe, 447*f*, 460
*Gonadotropina coriônica humana,* 325*f*
Gonadotropina menopausal humana (HMG), 329
Gonadotropinas, **329**
*Goserrelina,* 325*f*, 328, 588*f*, **607-608**
Gota,
aguda, fármacos usados contra, 462
crônica, fármacos usados contra, 462-463
fármacos usados para tratar, 447*f*, 462-464
função do ácido úrico na inflamação, 462*f*
$G_q$, 47*f*, 54
Gram-negativo, infecções, 434
Gram-positivo, infecções, 434
*Granisetrona,* 407, 407*f*
Granulocitopenia, induzida por sulfonamidas, 518
*Griseofulvina*, 535*f*, **544**, 544*f*
$G_s$, 27, 27*f*
*Guaifenesina,* 382*f*
contra tosse, 390
*Guanetidina,* 78


## H


*Haemophilus influenzae,* 488, 506*f*, 528
*Haloperidol,* 147*f*, 149*f*, 153*f*, 407*f*
administração intramuscular, 3
*Haloperidol, decanoato,* 151
*Halotano,* 171*f*, **178-179**, 185*f*
características dos, 181*f*
efeitos adversos, 178-179. *Ver também* Hipertermia maligna
efeitos cardíacos, 178
eliminação, saída, 177
farmacocinética, 178
solubilidade no sangue, 176
usos terapêuticos, 178
vantagens e desvantagens, 185*f*
HBPM. *Ver* Heparina, de baixo peso molecular
*Helicobacter pylori,* 402*f*
associação com mucosa gástrica, 402*f*
detecção de, 401, 402*f*
e doença péptica, 401
erradicação, 401-402
fármacos usados contra, 401-402, 506
tratamento quádruplo, 402
tratamento triplo, 401-402
Helmintos, 561, 562*f*. *Ver também* Cestóideos, Nematódeos; Trematódeos
*Hemicolínio*, mecanismo de ação, 51, 53*f*
Hemoglobina *glicosilada,* 336
Hemostasia, 291, 291*f*-292*f*
Hemozoína, 552, 552*f*
*Heparina,* 291*f*, **299-302**
administração parenteral, 3
de baixo peso molecular, **299-302**, 300*f*-301*f*
distribuição, 11


booksmedicos.org

efeitos adversos, 301-302, 301*f*
farmacocinética, 301, 301*f*
mecanismo de ação, 299-300, 300*f*
Heparina, formas de baixo peso molecular (HBPM). *Ver* Heparina, de baixo peso molecular
Hepatite,
anestésicos inalatórios halogenados, 178
viral, fármacos usados contra, 567*f*, **569-571**
Hepatite A, 569
Hepatite B,
em pacientes infectados com HIV, 572
fármacos usados contra, 569-571
prevalência de, 570, 570*f*
Hepatite C,
fármacos usados para tratar, 569
prevalência da, 570, 570*f*
Hepatotoxicidade, 502
*Heroína,* 191*f*
Herpes-vírus simples (HVS)
tipo 1, 572
tipo 2, 572
Hibridomas, 626
*Hidralazina,* 226*f*, 236, 255*f*, 262
*Hidroclorotiazida,* 225*f*, 241*f*, 244
*Hidrocodona,* 191*f*, 194*f*, **197**
*Hidrocortisona,* 365*f*
contra insuficiência suprarrenal secundária ou terciária, 367
duração de ação, 368*f*
efeitos anti-inflamatórios, 368*f*
efeitos retentor de sal, 368*f*
para doença de Addison, 367
*Hidromorfona,* 191*f*, 194*f*, **197**
*Hidroquinona,* **435**, 435*f*
Hidroxiapatita, 441
*Hidroxicloroquina,* 447*f*, 458-459, 552
*Hidroxicobalamina,* **425-426**, 635
*Hidróxido de magnésio,* 405-406, 410, 410*f*
*Hidroxiureia,* 423, 423*f*, **427**, 427*f*
*Hidroxizina,* 393*f*, 394, 397
Hiperaldosteronismo, 367
secundário, 249
Hipercalcemia causada por tiazídico, 246
Hipercalciúria, diuréticos contra, 245
Hipercalemia, Ver Hiperpotassemia
Hipercolesterolemia, opções de tratamento, 311, 314
Hipercortisolismo, 367
Hiperglicemia, 635
causada por tiazídico, 246
*epinefrina* e, 84
no diabetes tipo 1, 336
no diabetes tipo 2, 336, 337*f*
Hiperlipidemia,
fármacos contra, 311*f*, **314-320**
normas do tratamento contra, 313*f*
Hiperplasia gengival, induzida por fenitoína, 165, 165*f*
*Hiperplasia prostática benigna* (HPB), 97, 415, **418-421**, 420*f*
Hiperplasia suprarrenal congênita, tratamento da, 367-368
Hiperpotassemia, 521
causada por succinilcolina, 73
Hiperprolactinemia, 329
Hipertensão,
β-bloqueadores contra, 103, 103*f*
classificação da, 226, 226*f*
definição de, 225
diuréticos contra, 229-230, 245
e a doença renal crônica, 228*f*
e asma, frequência de, 228*f*
e AVE recorrente, tratamento, 228*f*
e diabetes, 228*f*
e doenças concomitantes, 228, 228*f*
e hiperlipidemia, frequência de, 228*f*
e infarto do miocárdio prévio, 228*f*
e insuficiência cardíaca, 228*f*
essencial, 226
etiologia, 226
fatores de risco, 225
prevalência, 226
rebote, após retirada da clonidina, 236
resistente, 237, 249
tratamento. Ver também Anti-hipertensivos
adesão do paciente, 229
estratégias para, 227-229
individualizado, 228
Hipertensão resistente, 237
Hipertermia, 206-207
causada por *succinilcolina*, 73
Hipertermia maligna, 179
Hipertireoidismo, 84
tratamento, 332-333
Hipertrigliceridemia, opções de tratamento, 314
Hipertrofia miocárdica, na insuficiência cardíaca, 256-258
Hiperuricemia, 462. *Ver também* Gota
induzida por diuréticos, 248
induzida por tiazídicos, 246
Hipnóticos, **121-131**
não benzodiazepínicos, 129*f*
vantagens e desvantagens, 121*f*
Hipoglicemia, 100, 337
Hipomagnesemia, diuréticos de alça e, 248
Hiponatremia, causada por tiazídicos, 246
Hipopotassemia, causada por tiazídicos, 246
Hipotensão, relacionada com *anfotericina* B, 537
Hipotireoidismo, tratamento do, 332
Hipovolemia aguda, causada por diurético, 248
Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase, 594
*Hipóxia de difusão,* 180
Histamina, **393-394**
ações da, 34, 393-394, 394*f*
como mediador local, 44
como neurotransmissor, 45
distribuição celular, 393
distribuição tissular, 393
e secreção gástrica ácida, 402, 403*f*
função na alergia e anafilaxia, 394
liberação da, 393
mecanismo de ação, 393-394
oxidação da, 16
síntese de, 393, 393*f*
*Histrelina,* 325*f*, 328
Hormônio adrenocorticotrópico (corticotropina, ACTH), 327, 327*f*, 365, 366*f*
Hormônio antidiurético, 195, 243, 243*f*. *Ver também Vasopressina*
Hormônio do crescimento (GH), **327-328**, 328*f*
*Hormônio folículo estimulante (FSH),* 328-329, 328*f*
contraceptivos hormonais e, 359
Hormônio liberador de corticotropina (CRH), 326, 365, 366*f*
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), 328
Hormônio liberador de tirottropina, (TRH), 330
Hormônio luteinizante (LH), 328, 328*f*
Hormônios, 44, 45*f*
Hormônios da, **365-371**, 365*f*. *Ver também* Corticosteroides
Hormônios da hipófise anterior, 325-329, 325*f*-326*f*
Hormônios da hipófise posterior, 325*f*, **329-330**
Hormônios esteroides, 588*f*, **605-608**, 606*f*. *Ver tambem* Androgênios; Estrogênios, Corticosteroides
ações dos, 607*f*
mecanismo de ação, 28
receptores de, 26*f*
Hormônios hipofisários, 325*f*. *Ver também* Hormônios da hipófise anterior; Hormônios da hipófise posterior
Hormônios hipotalâmicos, 325-329, 325*f*
Hormônios sexuais, 351, 351*f*-352*f*. *Ver também* Androgênios; Estrogênios
Hormônios tireóideos, **330-333**, 332*f*
HVS. *Ver* Herpes-vírus simples


## I


*Ibandronato,* 441*f*, 442, 443*f*
*Ibuprofeno,* 447*f*, 456*f*, 465*f*
+ *oxicodona,* 196


booksmedicos.org

*Ibutilida,* 269*f*, **277**
*Icosapente etila,* 311*f*
Icterícia colestática causada por eritromicina, 508
Idade e o tratamento antimicrobiano, 475
*Idarrubicina,* 587*f*, **598-599**
IDM. *Ver* Inaladores de dosagem mensurada
*Ifosfamida,* 587*f*, **601**, 601*f*
*Iloperidona,* 147*f*
*Iloprosta,* 450
  administração e destino, 450*f*
  reações adversas, 451*f*
IMAO. *Ver* Inibidor da monoaminoxidase
*Imatinibe*, 588*f*, **613**
IMC. Ver Índice de massa corporal
Imidazois, **545**
*Imipeném,* 490-491, 492*f*
*Imipeném + cilastina,* 483*f*, 491
*Imipramina,* 78, 135*f*, 140-141, 143*f*
Imunofilina, 620
Imunossupressores, **619-628**, 619*f*
  locais de ação, 628*f*
  mecanismos de ação, 621*f*
Imunossupressores antimetabólitos, **624-626**
Inalação de fármacos, 3*f*, 4, 6
Inalação nasal de fármacos, 4
Inalação oral, 4
Inaladores de doses mensuradas (IDM), espaçador para, 388, 389*f*
  uso de técnica para, 388
Inaladores de pó seco (DPIs), 388
Incretinomiméticos, **340-341**, 347*f*
*Indacaterol,* 382*f*
*Indapamida,* 225*f*, 241*f*, 244, 247
Índice de massa corporal (IMC), 375
Índice terapêutico (IT), 35-36, 35*f*
*Indinavir,* 567*f*, **581**
*Indometacina,* 244, 447*f*, 456*f*, 462, 465*f*
Inervação dual, 43
Infarto do miocárdio, β-bloqueadores contra, 103*f*
Infecção tuberculosa latente (ITBL), 525
Infecção viral hepática, fármacos usados para tratar, 567*f*, **569-571**
Infecções ectoparasiticidas, fármacos contra, 434-435, 435*f*
Infecções por *clamídia*, fármacos usados contra, 501*f*, 506*f*
Infecções por herpes-vírus, fármacos usados para tratar, 567*f*, **571-574**
Infecções por protozoários, 547, 547*f*
Infecções virais respiratórias, fármacos usados contra, **567-569**, 567*f*
Inflamação, 447
*Infliximabe,* 448*f*, **460-461**
Inibição da transpeptidase pelas penicilinas, 484, 484*f*
Inibidor da β-lactamase + associação de antimicrobianos, 484*f*
Inibidor do cotransporte 2 sódio/glicose (SGLT2), 346, 347*f*
Inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA), 311*f*, **314-317**, 316*f*
  efeitos adversos, 315, 317, 317*f*
  farmacocinética, 315
  mecanismo de ação, 314, 316*f*
  usos terapêuticos, 315
Inibidores da 5α-redutase, 415*f*, **419-421**
  efeitos adversos, 420-421
  farmacocinética, 420
  mecanismo de ação, 419, 420*f*
Inibidores da α-glicosidase, 344-345, 347*f*
Inibidores da β-lactamase, **492-493**
Inibidores da acetilcolinesterase (iAChE), **58-60**, **116**
  ação intermediária, 58
  de curta ação, 58
  efeitos adversos, 116, 116*f*
  mecanismo de ação, 58*f*, 59
  toxicologia dos, 60-61
Inibidores da aromatase, 607
Inibidores da bomba de prótons, 401, 401*f*
  ações, 404
  efeitos adversos, 404-405, 405*f*
  e o sistema enzimático $h^+/k^+$-atpase, **404-405**
  farmacocinética, 404
  no tratamento contra *helicobacter pylori*, 402
  usos terapêuticos, 402-404
*Inibidores da bomba de prótons $H^+/K^+$-ATPase, 404-405*
Inibidores da captação de serotonoina e norepinefrina, (ICSN), 78, 126, 135*f*, **137-138**
  efeitos adversos, 143*f*
  mecanismos de ação, 138*f*
Inibidores da cicloxigenase (COX-1), 294, 295*f*
Inibidores da cicloxigenase (COX-2), 448, 449*f*
Inibidores da colinesterase, interações farmacológicas com, 71
Inibidores da dipeptidil peptidase-4, 345-346, 347*f*
Inibidores da esqualeno epoxidase, **543-544**, 543*f*
Inibidores da integrase, 568*f*, **583-584**
Inibidores da integrase transferidora de fita (IITF), 583-584
Inibidores da lipase, 375*f*, **376-377**
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO), 88, 112, 135*f*, 136, **141-143**, 397
  ações dos, 142
  efeitos adversos, 142-143
  farmacocinética, 142
  mecanismo de ação, 142, 142*f*
  usos terapêuticos, 142
Inibidores da neuraminidase, **567-568**
Inibidores da protease, 528, 568*f*, 574, **579-582**, 583*f*-584*f*
  efeitos adversos dos, 580, 581*f*
  farmacocinética, 580
  interações farmacológicas, 15, 580, 582*f*
  mecanismo de ação, 579-580
  resistência a, 580
Inibidores da renina, contra hipertensão, 225*f*, 233
Inibidores da síntese da parede celular, 483-495, 483*f*
Inibidores da tirosinocinase, 588*f*, **613**, 614*f*
Inibidores da topoisomerase, **612-613**, 612*f*-613*f*
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, 567*f,* 569-570, 576-577,
Inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNNs), 528, 568*f,* 574, **578-579**
Inibidores da xantinoxidase, 462-464
Inibidores de entrada, 568*f,* **583**
Inibidores de microtúbulos, 587*f*, **603-605**, 603*f*-604*f*
Inibidores de síntese de proteínas, **499-512**. *Ver também* Aminoglicosídeos, Glicilglicinas, Cetolídeos, Macrolídeos, *Tetraciclina*
Inibidores seletivos da captação de serotonina (ISCS), **135-137**, 135*f*
  ações, 136
  dosagem excessiva, 137
  e distúrbios do sono, 137
  efeitos adversos, 136-137, 137*f*, 143*f*
  farmacocinética, 136
  fármacos ansiolíticos, 126
  precauções com, em crianças e adolescentes, 137
  síndrome de descontinuação, 137
  usos terapêuticos, 136
Inositol trifosfato. *Ver* Trifosfato de inositol ($IP_3$)
INR. *Ver* Relação normalizada internacional
Inseticidas, 60, 67
Instabilidade química e biodisponibilidade dos fármacos, 9
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, 258-259, 261-263
Insuficiência cardíaca congestiva, 259, 260*f*, 599, 609. *Ver também* Insuficiência cardíaca
Insuficiência cardíaca (IC), **255-267**
  aguda (descompensada), 258

booksmedicos.org

consequências cardiovasculares, 259*f*
crônica, 259
disfunção diastólica, 258
diuréticos contra, 245
estágios de, opções de tratamento, 266-267, 267*f*
estratégias de tratamento, 259
intervenção na, 255
resposta fisiológica compensatória, 255-258
sistólico, 258
β-bloqueadores para, 103, 230
Insuficiência suprarrenal,
primária,
diagnóstico de, 327
tratamento da, 367
secundária,
diagnóstico de, 327
tratamento da, 367
terciária, tratamento, 367
*Insulina,* 335
administração parenteral, 3
associações de, 339
biodisponibilidade, 9
bomba para, 337-338
contra o diabetes tipo 1, 335-336, 336*f*
contra o diabetes tipo 2, 336, 336*f*-337*f*, 348*f*
deficiência de, 335-336
duração de ação, 339*f*
farmacocinética e destino, 337
início de ação, 339*f*
mecanismo de ação, 337
na doença do ovário policístico, fármacos usados contra, 343-344
padrão *vs.* tratamento intensivo com, 339, 341*f*
preparações de, 338-339, 339*f*
preparações de ação intermediária, 338
preparações de ação rápida, 338
preparações de longa ação, 338-339, 339*f*
reações adversas, 337, 338*f*
regimes de, 340*f*
regular, 335*f*, 337-338, 339*f*
resistência, 336, 337*f*
secretagogos, 341-343
sensibilizadores, 343-344
síntese de, 337
*Insulina asparte,* 335*f*, 337-338
*Insulina detemir,* 335*f*
*Insulina glargina*, 335*f*, 338-339
*Insulina glulisina, 335f, 337-338,* 335*f*, 337-338
*Insulina lispro,* 335*f*, 337-338
*Insulina NPH em suspenção,* 335*f*
*Insulina protamina neutra de Hagedorn* (NPH), 338
*Inteferona,* 567*f*, **569-570**, 571*f*, 588*f*, **615**, 620
α-*interferona,* 569
α-*interferona 2a,* 570, 615
α-*interferona 2b,* 569-570, 615
β-*interferona 1a,* 108*f*
para esclerose múltipla, 117
β-*interferona 1b,* 108*f*
para esclerose múltipla, 117
*Interferona peguilada,* 567*f*
Interleucinas (ILs), 620
Interrupção do fumo, 217-218, 387
Intervenção coronária percutânea (ICP), 296-297
Intestino(s), eliminação de fármacos no, 17
Intoxicação por chumbo e sistema gastrintestinal, 637, 637
Intracelular, 52, 81*f*, 256, 263, 266, 292
Intramuscular, administração de fármacos, 3, 3*f*
Intratecal, administração de fármacos, 4
Intravenoso, administração de fármacos, 3, 3*f*
dose de ataque ou carga, 21, 21*f*
e biodisponibilidade, 8, 8*f*-9*f*
infusão contínua, concentração no plasma após, 18-19
por injeções múltiplas, 19-20, 20*f*
Intraventricular, administração de fármacos, 4
*Iodeto* de sódio e potássio, 325*f*
*Iodoquinol*, 547*f*, 548, **549**
*Iodo*, usos terapêuticos do, 332
*Ioimbina,* 95*f*, **97**
*Ipratrópio,* 65*f*, **68**, 69*f*, 382*f*, 386, 390
*Irbesartana,* 30, 225*f*, 233
*Irinotecano,* 588*f*, 612
*Isocarboxazida,* 135*f*
*Isoflurano,* 171*f*, **179**
características, 181*f*
vantagens e desvantagens, 185*f*
*Isoniazida,* 477, 477*f*, 525*f*, **526-527**, 528*f*
administração e destino, 527*f*
contra tuberculose, 526-527
efeitos adversos, 527
espectro antibacteriano, 526
farmacocinética, 527, 527*f*
mecanismo de ação, 526
resistência, 527
Isopropanol, **634**
*Isoproterenol,* 77*f*, 80, 82*f*, **86**, 86*f*, 90
antagonistas adrenérgicos e, 96, 96*f*
especificidade de receptor, 79
mecanismo de ação, 83, 83*f*, 87*f*
*Isossorbida,* 286
*Isossorbida dinitrato,* 255*f*, 262, 281*f*, 286
*Isossorbida mononitrato,* 281*f*, 286
*Isotretinoína,* 431*f*, 432-433
*Isradipina,* 226*f*
ITBL. *Ver* Infecção tuberculosa latente
*Itraconazol,* 346, 535*f*, **539-540**, 541*f*
*Ivermectina,* 561*f*, **562**, 563*f*


## J


Janela terapêutica, 20
Junção com fenda, 10-11, 11*f*
Junção estreitada, 10, 11*f*
Junção neuromuscular (JNM)
neurotransmissão, 45
receptores nicotínicos, 55
Junções estreitadas, 45*f*


## K


$K_d$, 31
*Klebsiella pneumoniae,* 488


## L


*Labetalol,* 95*f*, **103**, 225*f*, 237
ações, 103
efeitos adversos, 103
usos terapêuticos, 103
*Lacosamida*, 157*f*, 162*f*, 164, 168*f*
*Lactulose,* 410
*Lamivudina,* 567*f*, 569, **570**, 577
*Lamivudina + abacavir,* 568*f*
*Lamotrigina,* 136*f*, 157*f*, 161*f*-162*f*, 164, 167*f*-168*f*
*Lanreotida,* 325*f*
*Lansaprazol,* contra úlcera péptica, 401*f*, 404
*Latanoprosta,* 101*f*
Laxantes, **409-411**
amolecedores de fezes, 410-411, 410*f*
ativadores de canais de cloreto, 410*f*, 411
emolientes, 410-411, 410*f*
irritantes e estimulantes, 410, 410*f*
lubrificantes, 410*f*, 411
salinos e osmóticos, 410, 410*f*
surfactantes (ativos em superfície), 410-411, 410*f*
volumosos, 410, 410*f*
Leishmaníase, 547*f*, **557**
Leite materno, eliminação de fármacos e, 17
Lepra, fármacos usados contra, 525*f*, **531-532**, 531*f*
Lesão colateral, 513
Lesões renais relacionadas com *Anfotericina B,* 537
*Letrozol,* 588*f*, **607**
Leucopenia, 521


booksmedicos.org

Leucotrieno, 382*f*, **385-386**, 385*f*, 448, 449*f*
*Leucovorin*, 458, 558, 592, 594*f*. *Ver também Ácido folínico*
*Leuprolida,* 325*f*, 328, 588*f*, **607-608**
*Levamisol,* 206
*Levetiracetam,* 157*f*, 161*f*-162*f*, 164, 168*f*
*Levobunolol,* 101*f*
*Levocetirizina,* 393*f*, 394, 396
*Levodopa,* **110-112**
absorção e biotransformação, 111-112
complicações motoras com, 115*f*
distribuição, 10
efeitos adversos, 112, 112*f*
interações, 112, 112*f*
mecanismo de ação, 110-111, 111*f*
usos terapêuticos, 111
*Levodopa* (+ *carbidopa*), 107*f*
*Levofloxacino,* 477*f*, 513*f*, **514-515**
*Levomilnaciprana,* 135*f*, **138**
*Levonorgestrel,* 351*f*
dispositivo intrauterino, 359
para contracepção de emergência, 359
*Levossalbutamol,* 382*f*, 383
*Levotiroxina*, 325*f*, 332
L-Hiosciamina, 66
Licosamidas, 499*f*
*Lidocaína,* 171*f*, 269*f*, **273-274**
Ligação fármaco-receptor, 25-26, 25*f*
Ligantes,
hidrofóbicos, 27
hidrofílicos, 27
ligação aos receptores, 25*f*, 26-27
canais iônicos disparados por ligante, 27, 27*f*
receptores acoplados a proteína G, 27, 27*f*
receptores intracelulares, 28, 29*f*
receptores ligados a enzimas, 27-28, 28*f*
*Linagliptina,* 335*f*, 345
*Lindano,* 435, 435*f*
*Linezolida,* 473, 499*f*, **511-512**, 511*f*
Linfoma não Hodgkin, (LNH), 590
*Liotironina,* 325*f*
*Liotrix,* 325*f*
Lipólise, *epinefrina* e, 84
Lipoproteína colesterol de alta densidade (HDL-C), 311
Lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL-C), 311, 314
Lipoproteína de baixa densidade (LDL), 354
Lipoproteína de densidade muito baixa, (VLDL), 311
Lipoproteínas plasmáticas, biotransformação, 312*f*-313*f*
Lipoxigenase, 385
na síntese de prostaglandinas, 448-449, 449*f*
Líquido cefalorraquidiano. *Ver* Líquido cerebrospinal
Líquido cerebrospinal (LCS). *Ver também* Barreira sangue-cérebro
administração de fármacos no, 4
Líquido extracelular, distribuição de fármacos no, 11
Líquidos e eletrólitos, regulação renal normal, 241-243
*Liraglutida*, 335*f*, 341
*Lisdexanfetamina,* 215*f*, 219
*Lisinoprila,* 225*f*, 231, 255*f*
*Listeria monocytogenes,* 485, 511
*Lítio,* 136*f*, **143**
sais de, *143*
*Lomustina,* 587*f*, 601-602, 602*f*
*Loperamida,* 409, 612
*Lopinavir,* 568*f*, **582**
*Loratadina,* 382*f*, 393*f*, 394
contra rinite alérgica, 389
*Lorazepam,* 121*f*, 157*f*, 206, 220, 407*f*, 408
efeitos ansiolíticos, 123
*Lorcaserina,* 375*f*, 377
*Losartana,* 225*f*, 233, 255*f*, 261
*Lovastatina,* 311*f*, 314-315
*Loxapina,* 147*f*
*Lubiprostona,* 410*f*, 411, 449, 450*f*
*Luflenomida,* 448*f*, 458
local de ação, 459*f*
*Lurasidona,* 147*f*

## M

Macrólidos, 499*f*, **505-508**, 525*f*
administração, 507, 507*f*
aplicações terapêuticas, 506*f*
contra tuberculose, 531
distribuição, 507, 507*f*, 507, 507*f*
efeitos adversos, 507-508
eliminação, 507
espectro antibacteriano, 506-507
excreção, 507
farmacocinética, 507
interações farmacológicas, 508
mecanismo de ação, 28, 505-506
resistência, 507
*Mafenida,* 513*f*
*Magnésio,* perda de, tiazídicos e, 244
Malária, 547*f*, **550-554**, 554*f*. *Ver também Plasmodium*
Mania, 135, 136*f*, 143
*Manitol,* 241*f*, 251
MAO. *Ver* Monoaminoxidase
*Maprotilina,* 135*f*, 143*f*
*Maraviroque,* 568*f*, **583**
Marijuana, **208-209**
Maturação pulmonar, fetal, corticosteroides para, 368-369
MDMA. *Ver* Metilenodioximetanfetamina
*Mebendazol,* 561, 561*f*, 563*f*
*Meclizina,* 393*f*, 395-396, 407*f*
*Meclofenamato,* 447*f*
*Mecloretamina,* 602
Medicação anticonvulsivante, efeitos adversos da, 163*f*
*Medroxiprogesterona,* 351*f*
Medula da suprarrenal, 40-41, 365
neurotransmissão nos, 46*f*
*Mefloquina,* 547*f*, **553**
Meia-vida, 2
definição de, 12*f*
e depuração, 13, 17
e tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio na concentração plasmática, 19, 19*f*
volume de distribuição e, 12
*Melarsoprol,* 547*f*, **556**
*Melfalano,* 587*f*, 602
*Meloxicam,* 447*f*, 456*f*
*Memantina,* 107*f*, 116
Menotropinas, 325*f*, 329
*Meperidina,* 191*f*, 194*f*, **198**
*Mepivacaína,* 171*f*, 186
*Meprobamato,* 121
*Meropeném,* 483*f*, 490
*Mestranol,* 353
+ *noretisterona,* 351*f*
Metabolismo de fármacos. *Ver* Biotransformação de fármacos, Depuração de fármacos por meio da biotransformação
*Metadona,* 191*f*, 194*f*, **197-198**
*Metanfetamina*, 90, 112, 207, 215*f*, 219
Metanol, **634**, 634*f*
*Metazolamida,* 101*f*
*Metenamina,* 513*f*, 522
*Metformina,* 335*f*, 343, 345
*Meticilina,* 485
*Metilcelulose,* 409-410, 409*f*
*Metildopa,* 226*f*, 236
usos terapêuticos, 103
Metilenodioximetanfetamina (MDMA), **207**, 208*f*
*Metilfenidato,* 215*f*, 219, **221**
efeitos adversos, 220*f*, 221
farmacocinética, 221
mecanismo de ação, 221
usos terapêuticos, 221
*Metilprednisolona*, 365*f*, 368*f*, 407*f*, 408, 461, 619*f*, 627
*Metilsalicilato,* 447*f*, 453
*Metiltestosterona,* 351*f*
Metiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC), 602
Metilxantinas, **215-216**
ações, 215-216, 217*f*

booksmedicos.org

efeitos adversos, 216-217
farmacocinética, 216
mecanismo de ação, 215
síndrome de abstinência, 217-218
usos terapêuticos, 216
*Metimazol,* 325*f*, 332
*Metipranolol,* 101*f*
*Metoclopramida,* 407*f*, 408-409
*Metolazona,* 225*f*, 229, 241*f*, 244, 247, 255*f*
*Metoprolol,* 95*f*, **102**, 225*f*, 231, 269*f*, 275, 281*f*, 284, 333
*succinato,* 255*f*, 261-262, 261*f*
*tartarato,* 255*f*
*Metotrexato* (MTX), 448*f*, 457-461, 521, 587*f*, **592-594**, 594*f*
administração e edestino, 595
com *ácido fólico,* 592
efeitos adversos, 594
farmacocinética, 594
mecanismo de ação, 592
potencial mielosupressivo, 592*f*
resistência, 593-594
usos terapêuticos, 593
*Metoxisaleno,* **435**, 435*f*
*Metronidazol,* 434, 473, **547-549**, 547*f*, 549*f*
contra úlcera péptica, 401*f*
no tratamento de *Helicobacter pylori,* 402
*Mexiletina,* 269*f*, **273-274**
Miastenia grave (MG), 58-59, 61*f*
*Micafungina,* 535*f*, 541, 543
Micobactérias não tuberculosas (MNTs), 525
*Micofenolato de mofetila,* 619*f*, **625**, 625*f*, 626
Micofenolato de sódio revestido entérico, **626**
*Micofenolato sódico,* 619*f*, 626
*Miconazol,* 535*f*
Micoses, 535
cutâneas, **543-545**
subcutâneas, **535-543**
Micro-organismos resistentes a vários fármacos, fatores de risco, 475
*Midazolam,* 121*f*, 124
como auxiliar da anestesia, 172
concentração plasmática e via de administração, 4*f*
*Midríase,* 57*f*, 58, 66-67, 68*f*, 69
*Mifepristona,* 351*f*, 357
*Miglitol,* 335*f*, 344-345
*Milrinona,* 255*f*, 266
*Miltefosina,* 547*f*, 557
Mineralização óssea, 441
Mineralocorticoides, **366-367**, 368*f*
*Minociclina,* 459, 499*f*, 501-502
*Minoxidila,* 226*f*, 236, 435*f*, 437-438
Miose, 56-57, 57*f*, 59*f*
*Mirabegrona,* 77*f*, **89**
*Mirtazapina,* 135*f*, 137, **139**, 139*f*, 143*f*
*Misoprostol,* 405, 405*f*, 450, 453
para úlcera péptica, 401*f*
*Mitoxantrona,* 108*f*, 117, 587*f*, **598-599**, 599*f*
*Modafinila,* 215*f*, 219-220
Moduladores seletivos de receptor de estrogênio (MSREs), 351, 351*f*, 605
contra osteoporose, 443
efeitos adversos, 355
farmacocinética, 355
mecanismo de ação, 354-355
usos terapêuticos, 355
*Moexiprila,* 225*f*
Moléculas efetoras, 25. *Ver também* Segundo mensageiro
*Molly. Ver* Metilenodioxianfetamina (MDMA)
*Mometasona,* 382*f*
intranasal contra rinite alérgica, 389
*Mometasona, furoato, administração de,* 4
Monoaminoxidase (MAO), 78, 82, 84, 112, 141
Monobactamos, 483*f*, 492
*Monobenzona,* 435
Monofosfato cíclico de adenosina ($AMP_C$), 265, 417
como segundo mensageiro, 27, 27*f*, 78, 81*f*
e atividade plaquetária, 292, 292*f*
Monofosfato cíclico de guanosina ($GMP_C$), 285
inibidores da FDE, efeitos na, 416, 416*f*
na ereção peniana, 415, 416*f*
Mono-hidrato, 151
Monóxido de carbono, envenenamento, 634-635, 635*f*
*Montelucaste*, 382*f*, 385
Morfina-6-glicuronídeo, 16, 195
*Morfina,* 16, 191*f*, **192-196**
ações, 193-195
ações hormonais, 195
administração, 195
analgesia e, 193, 195*f*
dependência física, 196
depressão respiratória, 193
destino, 195
distribuição, 195
duração de ação, 195
efeitos adversos, 195-196
efeitos cardiovasculares, 193
êmese, 193
euforia, 193
farmacocinética, 195
formulações de liberação prolongada, 2
histamina e, 195
interações farmacológicas, 196
mecanismo de ação, 192, 193*f*
meia-vida, 2
miose, 193
pupila puntiforme associada com, 196*f*
reflexo da tosse, depressão do, 193
relação entre dose letal e dose eficaz, 122*f*
tolerância, 196
trato GI e, 193
vias de administração, 194*f*
*Moromomabe-CD3,* **626-627**
Mostardas nitrogenadas, 602. *Ver também Mecloretamina*
*Moxifloxacino,* 513*f*, **515**
MRSA. *Ver Staphylococcus aureus resistente à meticilina*
MRSE. *Ver Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina*
MSSA. *Ver Staphylococcus aureus sensível à meticilina*
*Mupirocina,* 431*f*, 434
Muscarina, 54
*Mycobacterium avium,* 506, 506*f*
*Mycobacterium tuberculosis,* 477, 525-527
*Mycoplasma pneumoniae,* 501*f*, 506*f*


## N


*Nabumetona,* 447*f*
N-acetilcisteína (NAC), 633
N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQ), 633
*N*-acetilprocainamida, 273
NAC. *Ver N*-acetilcisteína
*Nadolol,* 95*f*, **101**, 225*f*
*Nafarrelina,* 325*f*, 328
*Nafcilina,* 483*f*, 485, 487
*Naftifina,* 535*f*, **544**
*Nalbufina,* 191*f*, 200
*Naloxona,* 183, 191*f*, **201-202**
*Naltrexona,* 191*f*, **202**, **210**
Não-catecolaminas, 82, 92*f*
Não di-hidropiridinas, 281*f*, 285
NAPQ. *Ver* N-acetil-*p*-benzoquinoneimina
*Naproxeno,* 447*f*, 454, 456*f*, 465*f*
*Naratriptana,* 465*f*
Narcolepsia, 219-220
*Natalizumabe,* 108*f*, 117
*Nateglinida,* 335*f*, 342
Náuseas e êmese causadas por quimioterapia, fármacos usados para tratar, **406-409**, 407*f*
*Nebivolol,* 95*f*, **102**, 225*f*, 230
Necrólise epidermal tóxica, 480, 490
*Nefazodona,* 135*f*, **139**, 143*f*
*Nelfinavir,* 346, 568*f*, **581**
Nematódeos, **561-562**, 561*f*


booksmedicos.org

Neoestriato, na doença de Parkinson, 109, 110*f*
*Neomicina,* 431*f*, 434, 499*f*
*Neostigmina,* 51*f*, **59**, 61*f*, 70-71
Nervo vago, 41, 43
Neurolépticos. *Ver* antipsicóticos
Neurônios adrenérgicos, **77-81**
  neurotransmissão nos, 77-78
Neurônios aferentes do sistema nervoso simpático, 39-40
Neurônios eferentes do sistema nervoso autônomo, 39-40, 40*f*
Neurônios entéricos, 41
Neurônios motores, 43-44
Neurônios parassimpáticos, 41
Neurônios pós-ganglionares, 40-41, 40*f*, 43*f*, 46*f*
Neurônios pré-ganglionares, 40, 40*f*, 44, 46*f*
Neurotransmissão,
  no sistema nervoso autônomo, 44-45, 44*f*
  no sistema nervoso central, 107-108
  nos neurônios adrenérgicos, **77-78**
  nos neurônios colinérgicos, 51-55, 53*f*
  receptores acoplados com proteína G e, 27
  receptores disparados por ligantes, 27
  segundo mensageiros e, 47, 47*f*
Neurotransmissores, 44-45, 45*f*-46*f*
  excitatórios, 108, 108*f*
  fármacos que afetam a capatação ou liberação, 95*f*, 103
  inibitórios, 108, 109*f*
  liberação de, 6
  no sistema nervoso central, 107-108
  tipos de, 45
Neutropenia, fármacos usados para tratar, 423*f*, **426-427**
*Nevirapina,* 568*f*, **578**, 580*f*
*Niacina,* 311*f*, 314, 317*f*-318*f*, 320
*Nicardipina,* 226*f*
*Niclosamida,* 561*f*, **565**
*Nicotina,* 51*f*, 65*f*, **69-70**, 69*f*-70*f*, 215*f*, **216-218**
  ações, 217
  adesivo cutâneo, 4
  concentração no sangue, 217-218, 218*f*
  efeitos no SNC, 217
  efeitos periféricos, 217
  farmacocinética, 217
  mecanismo de ação, 216
*Nifedipina,* 226*f*, 235, 281*f*, 285
*Nifurtimox,* 547*f*, **556-557**, 556*f*
*Nilotiniba,* 588*f*, **613**
*Nilutamida,* 352*f*, 362, 588*f*, **608**
*Nisoldipina,* 226*f*
*Nistatina,* 535*f*, **544-545**
*Nitazoxanida,* 547*f*, 558
Nitratos,
  efeitos adversos, 286
  farmacocinética, 286
  orgânico. *Ver* Nitratos orgânicos
  tratamento antianginoso, 281*f*
Nitratos orgânicos,
  farmacocinética, 285-286
  mecanismo de ação, 285-286
*Nitrito de sódio,* 635
*Nitrofurantoína,* 513*f*, 522
*Nitroglicerina,* 281*f*, 282, 286
  administração transdermal, 4
  biotransformação, 9
*Nitroprusseto,* 226*f*
Nitrossoureias, **601-602**
*Nizatidina,* 401*f*, 402
Nó atrioventricular (AV), 269
*Norelgestromina,* 351, 358
*Norepinefrina,* 77*f*, 82*f*, **85**
  antagonistas adrenérgicos e, 96, 96*f*
  armazenamento em vesículas, 78, 79*f*
  captação da, 78
  captada, destinos potenciais, 78
  como neurotransmissor, 45, 46*f*
  efeitos adversos, 85
  efeitos cardiovasculares, 85, 85*f*-86*f*
  farmacocinética, 85
  liberação de, 78, 79*f*
  ligação a receptores, 78, 79*f*
  mecanismo de ação, 83, 83*f*
  monoaminoxidase e, 78
  remoção da, 78, 79*f*
  secreção de, 41
  síntese de, 77, 79*f*
  usos terapêuticos, 85
*Noretindrona,* 351*f*
*Noretisterona (noretindrona),* 513*f*, **514**
*Norgestimato,* 351*f*
*Norgestrel,* com *etinilestradiol,* 351
*Nortriptilina,* 135*f*, 143*f*
Nucleotídeos cíclicos, duração de ação, 415-416

## O

Obesidade, fármacos contra, **375-378**
*Ocitocina,* 325*f*, **329-330**, 330*f*
*Octreotida,* 325*f*, 328
*Ofloxacino,* 513*f*
*Olanzapina,* 147*f*, 153*f*
*Óleo de rícino,* 410, 410*f*
*Óleo mineral,* 410*f*, 411
*Olmesartana,* 225*f*
*Olopatadina,* 393*f*, 396
*Omalizumabe,* 382*f*, **386**
*Omeprazol,*
  + *bicarbonato de sódio,* 404
  contra úlcera péptica, 401*f*
  interações farmacológicas com, 15, 404
  revestimento entérico, 2
Oncocercose, 562, 563*f*
Oncovin, 590, 603. *Ver também Vincristina*
*Ondansetrona,* 407*f*, 408
  abstinência, 198-199, 199*f*, 201*f*
  como auxiliar da anestesia, 172
  contra tosse, 390
  efeitos adversos dos, 197*f*
  interações farmacológicas, 198*f*
  mecanismo de ação, 192, 193*f*
  opioides, 191, 191*f*, 466
  origem dos, 192*f*, 192*f*
  para anestesia, **183**
  propriedades analgésicas, 191
  usos clínicos, 195*f*
Organofosforados, 60
  toxicidade, 637
*Orlistate,* 375*f*, **376-377**, 376*f*
*Oseltamivir,* 567-568, 567*f*, 569*f*
*Ospemifeno,* 351*f*
Osteoartrite, 368, 452, 455
Osteomalácia, 441
Osteonecrose, 442
Osteoporose, 353*f*, 441, 442*f*
  revenção, 352, 353*f*
Ototoxicidade, causada por diuréticos, 248
*Oxacilina,* 483*f*, 485, 487
*Oxaliplatina,* 588*f*, **610-612**
*Oxandrolona,* 351*f*, 361
*Oxaproxina,* 447*f*
*Oxazepam,* 121*f*
*Oxazolidona,* 499*f*
*Oxcarbazepina,* 157*f*, 162*f*, **164**, 168*f*
*Oxibutinina,* 65*f*, **69**
  úsos terapêuticos, 69*f*
*Oxicodona,* 191*f*, 194*f*, **196**
*Oxiconazol,* 535*f*
Óxido nítrico, 171*f*, 175, **180**, 185*f*
Óxido nitroso (NO), 56
  na ereção peniana, 415, 416*f*
*Oximetalona,* 351*f*
*Oximetazolina,* **87**, 382*f*
  administração de, 4
  contra rinite alérgica, 389
*Oximorfona,* 191*f*, 194*f*, **196**

## P

PABA. *Ver Ácido paraminobenzoico*
*Paclitaxel,* 28, 587*f*, **604-605**
*Paliperidona,* 147*f*, 150, 153*f*
*Palmitato de paliperidona,* 151
*Palonosetrona,* 407*f*
*Pamidronato,* 442
*Pamoato de olanzapina,* 151

booksmedicos.org

*Pancurônio,* 65*f*, 70-71, 72*f*, 171*f*
*Panilumumabe,* **610**
*Pantoprazol,* contra úlcera péptica, 401*f*, 404
*Paracetamol,* 452*f*, 456-457
  biotransformação do, 458*f*
  como auxiliar de anestesia, 172
  contra cefaleia, 456-457
  efeitos adversos do, 456-457
  farmacocinética do, 197
  mais *hidrocodona,* 196
  + *oxicodona,* 172,
  toxicidade do, 632-633, 633*f*
  usos terapêuticos, 456
Parada cardíaca, *epinefrina* contra, 84
Paragonimíase, 564*f*
*Paration,* 60
Parkinsonismo, 109
  secundário, 110
*Paromomicina,* 547*f*, 548, **549**
*Paroxetina,* 135*f*, 136-137
*Pediculus capitis,* 434
*Pegaspargase,* **614-615**
*Pegfilgrastim,* 423*f*
*Pegloticase,* 448*f*, 464
*Pegvisomanto,* 325*f*
Pele, depósito de fármacos na, 17
*Pemetrexede,* 587*f*, **592-594**
*Penbutolol,* 95*f*, 225*f*
*Penciclovir,* 567*f*, **574**, 574*f*
*Penicilina,* 474, **483-488**, 483*f*
  absorção, 487
  administração, 486-487, 488*f*
  alergia a, e alergia à cefalosporina, 490
  antiestafilococicas, 485
  antipseudomonas, 485*f*
  biotransformação, 487
  destino, 488*f*
  diarreias causadas por, 488
  distribuição, 487
  espectro antibacteriano, 484-486
  espectro estendido, 485, 485*f*
  estabilidade à penicilinase, 487*f*
  estabilidade em meio ácido, 487*f*
  excreção, 487
  farmacocinética, 486-487
  formas de depósito, 487
  índice terapêutico da, 36, 35*f*
  mecanismo de ação, 483-484
  nefrite causada por, 488
  neurotoxicidade causada por, 488
  penetração no lcs, 487, 488*f*
  penicilinase-resistente, 485, 487
  reações adversas, 487-488, 489*f*
  reações de hipersensibilidade, 487-488
  resistência a, 486
  semissintética, 484
  toxicidade hematológica causada por, 488
*Penicilina G.,* 483*f,* 484-485, 485*f*, 487-488, 506
  biodisponiblidade, *9*
*Penicilina V,* 483*f*, 484, 487
*Pentamidina,* 547*f*, 555
*Pentazocina,* 191*f*, 199
*Pentobarbital,* 121*f. Ver também* Barbitúricos
*Pentoxifilina,* 423*f*, **427**
*Perampanel,* 157*f*, 162*f*, **165**, 168*f*
*Perfenazina,* 147*f*
*Perindropil,* 225*f*
Permeabilidade capilar, e distribuição de fármacos, 10, 11*f*
*Permetrina,* 435, 435*f*
*Peróxido de benzoíla,* 431*f*, 433-434
pH,
  e absorção de fármacos, 7
  urinário e eliminação de fármacos, 17
*Pilocarpina,* 51*f*, 55, 55*f*, **57-58**, 57*f*, 61*f*, 101, 101*f*
*Pimozida,* 147*f*, 150
*Pindolol,* 95*f*, **102-103**, 225*f*
*Pioglitazona,* 335*f*, 344
*Piperacilina,* 483*f*, 486
*Pirantel, pamoato,* **561-562**, 561*f*
*Pirazinamida,* 525*f*
  contra tuberculose, 529
*Pirenzepina,* 67
*Piretrinas,* 435, 435*f*
Piretrinas sinergizadas, 435
*Piridostigmina,* 51*f*, **59**, 71
*Piridoxina* (vitamina $B_6$), interações farmacológicas, 112, 112*f*
*Pirimetamina,* 513*f*, 517, 547*f*, 554
*Piroxicam,* 447*f*, 456*f*
*Pitavastatina,* 311*f*, 314
Plaquetas,
  adesão, 292*f*, 293
  aglutinação, 292*f*, 293-294, 294*f*
  ativação, 292*f*, 293, 294*f*
  inibidores, 291*f*
  inibidores da aglutinação, 294-298, 295*f*
  repouso, 292-293, 292*f*, 294*f*
  resposta à lesão vascular, 291-294
Plasma, concentração de fármacos no, 12, 12*f*
*Plasmodium falciparum,* 550, 551*f*, 552
*Plasmodium ovale,* 550
*Plasmodium vivax,* 550, 552*f*
Platina, complexo de coordenação, **610-612**, 611*f*
Plexo mioentérico, 44
*Pneumocystis jirovecii,* 531, 555
*Pneumocystis jirovecii pneumonia por,* (PCP), 520-521
Pneumonia adquirida na comunidade (PAC), 514
Poiquilotermia, 150
*Polietilenoglicol (PEG),* 410, 410*f*
*Polimixinas*, 434, 494
Porinas, 484
*Posaconazol,* 535*f*, 540, 541*f*
Potássio, perda de, e tiazídicos, 244
Potência de fármaco, 30, 30*f*-31*f*
Potenciais pós-sinápticos excitatórios, 108-109
Potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSIs), 108-109
Potenciais sinápticos, no sistema nervoso central, 108-109
Potencial de ação cardíaco, 256, 257*f*
PPSE. *Ver* Potenciais pós-sinápticos excitatórios
*Pralatrexato,* 587*f*, **592-594**
*Pralidoxima,* 51*f*, 60, 60*f*, 61, 637
*Pramipexol,* 107*f*, **114**
  propriedades farmacocinéticas, 115*f*
*Pranlintida,* 335*f*, 340
*Prasugrel,* 291*f*, 295*f*, **296-297**, 296*f*
  *efeitos adversos,* 297
  *farmacocinética,* 297
  *mecanismo de ação,* 296, 296*f*
  *usos terapêuticos,* 296-297
*Pravastatina,* 311*f*, 314
*Praziquantel,* 561*f*, 562, 564
*Prazosina,* 95*f*, **96-97**, 143, 226*f*, 235, 415*f*, 418
*Prednisolona,* 365*f*, 368*f*, 619*f*, 627
*Prednisona,* 108*f*, 365*f*, 368*f*, 371*f*, 588*f*, **605**, 619*f*
  para artrite reumatoide, efeitos adversos dose-dependentes, 371*f*
*Pregabalina,* 157*f*, 162*f*, **165**, 168*f*
Preparações de depósito, *3, 5f*
Preparações de liberação estendida ou prolongada, 2
Preparações revestidas, 2
Pressão do sangue. *Ver também* Hipertensão, Hipotensão
  anestésicos inalatórios e, 173-174, 181*f*
  arterial, fatores que afetam, 226, 227*f*
  classificação do, 225-226, 226*f*
  mecanismos de controle da, 226-227
  regulação da, 44*f*, 56
Prevenção do, 296-297
*Prilocaína,* 186
*Primaquina,* 547*f*, **550-551**, 552*f*
*Primidona,* 157*f*, 162*f*, **165**
*Probenecida,* 448*f*, 464, 487
*Procaína,* 171*f*
  biotransformação, 16
*Procainamida,* 269*f*, **272-273**
*Procarbazina,* 588*f*, **614**
Processo de primeira ordem, definição, 12

booksmedicos.org

*Prociclidina,* 107*f*
*Proclorperazina,* 147*f*, 407, 407*f*
*Progesterona,* 351*f*
Progestinas, **607**
Progestogênios, 351*f*, **355-357**
  efeitos adversos, 356-357, 357*f*
  farmacocinética, 356
  mecanismo de ação, 356
  usos terapêuticos, 356
*Proguanil*, 553
Prolactina, **329**
*Prometazina,* 393*f*, 395, 397
*Propafenona,* 269*f*, **274-275**
*Propiltiouracil (PTU),* 325*f*, 332
*Propionilbacterium acnes, fármacos usados contra,* 432
*Propofol,* 171*f*
  para indução da anestesia, 182-183
  vantagens e desvantagens, 185*f*
*Propranolol,* 95*f*, **98-101**, 225*f*, 231, 281*f*, 333
  ações, 98-99, 99*f*
  arritmias causadas por, 100
  bloqueio do isoproterenol, 99
  broncoconstrição causada por, 98, 100
  contra hipertensão, 99
  contra hipotireoidismo, 99
  contra o infarto do miocárdio, 99
  distúrbios metabólicos e, 100
  efeitos adversos, 100-101
  efeitos cardiovasculares, 98, 99*f*
  efeitos mediados no SNC, 100-101
  e o metabolismo da glicose, 98-99
  farmacocinética, 100
  interações farmacológicas, 101
  para profilaxia da enxaqueca, 99
  prejuízos sexuais, 100
  usos terapêuticos, 99-100
  vasoconstrição periférica causada por, 98
Prostaciclina, 449
Prostaglandinas, **405**, **448-450**
  ações, 449
  como mediadores locais, 44, 448
  contra a úlcera péptica, 401*f*
  $PGF_{2\alpha}$, 450
  $PGI_2$, 450
  síntese, 448-450, 449*f*
    efeitos renais da inibição pelos AINEs, 454*f*
    via da cicloxigenase, 448
    via da lipoxigenase, 448-449, 449*f*
  usos terapêuticos, 449
Proteinocinase, 27
Proteinocinase C, 54
Proteína da vesícula sináptica, 164
Proteínas carregadoras, 6, 6*f*
Proteína(s) G, 27, 27*f*, 47
Proteínas ligadoras de penicilina, 483-484, 486
Proteínas plasmáticas, ligação e distribuição de fármacos, 10
Proteínas tissulares, ligação de fármacos e distribuição, 10
*Proteus mirabilis,* 488
*Protriptilina,* 135*f*, 143*f*
Pseudocolinesterase, 54
*Pseudoefedrina,* 77*f*, 90, 382*f*
  contra rinite alérgica, 390
  mecanismo de ação, 83, 83*f*
*Pseudomonas aeruginosa,* 489, 513*f*
Pseudotumor no cérebro, 502
Psicose, 147. *Ver também* Esquizofrenia
Psoraleno mais radiação UVA (PUVA), 435
Psoríase, 435*f*-436*f*
  fármacos usados contra, 436
*Psyllium,* 410
Pulmões, eliminação de fármacos, 17
Purkinje, fibra de. Potencial de ação na, 257*f*
Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), causada por fármacos, 297

## Q

*Quazepam,* 121*f*
*Quetiapina,* 147*f*, 148, 153*f*
Quimioterapia,
  associação de fármacos, 590
  auxiliar, 588
  efeitos adversos dos, 591-592
  e morte logarítmica, 589*f*, 590
  e santuários farmacológicos, 590
  estratégias, 588
  indicações, 588
  manutenção, 588
  neoadjuvantes, 588
  objetivos dos, 587-588
  paliativa, 589*f*
  potencial mielossupressivo, 591, 592*f*
  princípios de, 587-592
  problemas associados com, 591-592
  regime CHO-R, 590, 603
  regimes de, 588-590
  resistência a multifármacos, 591
  resistência aos, 591
  toxicidade, 591-592, 616*f*
    protocolos de tratamento, 590
*Quinapril,* 225*f*, 255*f*
*Quinidina,* 141, 269*f*, **272-273**, 547*f*
*Quinina,* 547*f*, **553-554**
Quinolonas, 475. *Ver também* Fluoroquinolonas
*Quinupristina/dalfopristina,* 499*f*, **510-511**

## R

*Rabeprazol,* contra úlcera péptica, 401*f*
*Raloxifeno,* 351, 351*f*, 354-355, 355*f*, 441*f*, 443, 588*f*, **606-607**
*Raltegravir,* 568*f*, **584**
*Ramelteona,* 121*f*, **129**
*Ramipril,* 225*f*, 255*f*
*Ranitidina,* 401*f*, 402
*Ranolazina,* 281*f*, 286
*Rapamicina.Ver Sirolimo*
*Rasagilina,* 107*f*, **112-113**
Reabsorção óssea, 441
Reabsorção tubular distal, 17, 16*f*
Reações de conjugação, interações farmacológicas, 16
Receptores acoplados da proteína G, 26*f*-27*f*, 27, 29
Receptores adrenérgicos (adrenoceptores), 46*f*, 47, 77
  $\alpha$-, 26*f*, 79-80, 80*f*-81*f*
  $\alpha_1$-, 80, 81*f*
  $\alpha_2$-, 80, 81*f*
  $\beta$-, 26*f*, 80-81, 81*f*-82*f*, 91*f*
  $\beta_1$-, 81, 81*f*
  $\beta_2$-, 81, 81*f*
  dessensibilização dos, 81
  distribuição de, 81
  resposta mediada por, 81
  segundo mensageiros e, 80
  subtipos de, 80
  tipos de, 78-81, 80*f*
  usos terapêuticos, 92*f*
Receptores ativados pelo proliferador de peroxissoma (RAPP), 318, 344
Receptores colinérgicos (colinoceptores), 26*f*, **55-58.** *Ver também* Receptores muscarínicos, Receptores nicotínicos
  pós-sinápticos, 53, 53*f*
  pré-sinápticos, 53, 53*f*
  tipos de, 53, 54*f*
Receptores de insulina, 26*f*, 28*f*, 29
Receptores de melatonina, *ramelteona* e, 129
Receptores de membrana,
  e permeabilidade iônica, 47, 47*f*
  na neurotransmissão, 45
Receptores de reserva, 29
Receptores de serotonina, 127
Receptores intracelulares, 26, 26*f*, 28, 29*f*
Receptores ligados a enzimas, 26*f*, 27-28, 28*f*
Receptores muscarínicos, 25, 46*f*, 53, **54**, 54*f*
  bloqueio por antidepressivos tricíclicos, 141
Receptores nicotínicos, 26*f*, 27, 46*f*, 53, 54*f*, **55**, 69
Receptores opioides, 191-192, 193*f*

booksmedicos.org

δ (delta), 191
κ (kappa), 191-192, 193*f*
μ (mü), 193, 193*f*-194*f*
Receptores. *Ver também* Complexo fármaco-receptor
ativado (R*), 27, 33
definição, 27, 45
dessensibilização, regulação para menos, 29, 30*f*
estados dos, 27
famílias de, (tipos de), 26-28
inativo (R) (não ligado), 28, 33-34
ligação de fármacos, 31, 31*f*, 32, 32*f*
membrana, 25, 45, 47, 47*f*
reserva, 29
Receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), 115, 178, 197-198
antagonista do, **116**
glutamato, 163
Reentrada. 270*f*, 271, 271*f*. *Ver também* Reentrada atrioventricular (AV)
Reentrada atrioventricular, 270*f*, 271
Reflexo barorreceptor e *norepinefrina,* 85
Reflexos respiratórios, anestésicos de inalação e, 179, 181*f*
Refluxo gastresofágico, doença do, fármacos usados para tratar a, **401-406**
*Relação dose-resposta quantal,* 34-35
Relação normalizada internacional (INR), 35, 303-304
Relações dose-resposta, 29-32, 30*f*
graduais, 30-31, 30*f*
quantais, 35-36
*Remifentanila,* 191*f*, **197**
Remodelamento ósseo, fármacos usados para tratar, 441, 441*f*
Renina, liberação de, epinefrina e, 83
*Repaglinida,* 335*f*, 342-343
*Reserpina,* 78, 95*f*, 103
Reserva, 29
Resinas ligadoras de ácidos biliares, **318-319**, 319*f*
Resistência vascular periférica e tiazídicos, 245
Resposta de luta ou fuga, 41, 43*f*
Resposta repouse e digira, 42, 43*f*
*Retapamulina,* 431*f*, 434
*Reteplase,* 291*f*, 306-307
Retinoides, **432-433**, 436
efeitos adversos, 433
mecanismo de ação, 433, 433*f*
*Ribavirina,* 567*f*, **568-569**, 570*f*
*Rifabutina,* 525*f*
*contra tuberculose,* 528
*Rifampicina,* 525*f*
*Rifampicina,* 525*f*
contra tuberculose, 527-528
e a indução do citocromo P450, 15
*Rifapentina*, 525*f*
contra tuberculose, 528-529
*Rilpivirina,* 568*f*, **579**
*Rilpivirina + tenofovir + entricitabina,* 568*f*
*Riluzol,* 108*f*, 118
*Rimantadina,* 567*f*, 568, 569*f*
Rinite alérgica,
anti-histamínicos contra, 389
corticosteroides contra, 389
fármacos usados para tratar, 381, **389-390**
Rins
depuração de fármacos, 16-17, 16*f*
e anestesia, 172
*Risedronato,* 441*f*, 442, 443*f*
*Risperidona,* 147*f*, 148, 150, 153*f*
*microesferas,* 151
*Ritonavir,* 568*f*, **580-582**
como indutor de citocromo P450, 15
*Rituximabe,* 448*f*, 461, 588*f*, **609-610**
*Rivaroxabana,* 291*f*, **303-304**
*Rivastigmina,* 51*f*, **59-60**, 61*f*, 107*f*, 116, 397
Rizatriptana, 465*f*
*Rocurônio,* 65*f*, 70-71, 71*f*, 171*f*
na anestesia, 173
*Roflumilaste,* 382*f*, 388
*Ropinirol,* 107*f*, **114**, 115*f*
*Ropivacaína,* 171*f*
*Rosiglitazona,* 335*f*, 344
*Rosuvastatina,* 311*f*, 314
*Rotigotina,* 107*f*, **114**, 115*f*
*Rufinamida,* 157*f*, 162*f*, **166**, 168*f*


## S


*Salbutamol,* 77*f*, 84, **88**, 382*f*, 383
inalação oral, 4
mecanismo de ação, 29
Salicilato, 453, 455, 453*f*
Salicismo, 455
*Salmeterol,* 77*f*, **88-89**, 382*f*, 383
*Salsalato,* 447*f*
Sangramentos, fármacos usados para tratar, 291*f*, **307-308**
Sangue e intoxicação por chumbo, 637
*Saquinavir,* 568*f*, **581**
*Sargramostim,* 423*f*, 427
*Saxagliptina,* 335*f*, 345-346
*Secobarbital*, 121*f*. *Ver também* Barbitúricos
Secreção gástrica,
na doença da úlcera péptica, 401*f*
regulação da, **402-403**, 403*f*
Secreção tubular proximal, 16-17, 16*f*
Sedação, anti-histamínicos e, 397
*Segundo mensageiro,* 25, 27, 27*f*, 78
e resposta intracelular, 47
*Selegilina,* 107*f*, **112-113**, 112*f*-113*f*, 135*f*, 142
*Senna,* 410, 410*f*
SEP. *Ver* Sintomas extrapiramidais
Sequestradores de ácidos biliares, 311*f*. *Ver também* Resinas ligadoras de ácidos biliares
Serotonina como neurotransmissor, 45
*Serratia marcescens,* 489
*Sertaconazol,* 535*f*
*Sertralina,* 135*f*, 137, 143*f*
*Sevoflurano,* 171*f*, **179-180**
características do, 181*f*
na anestesia, 173
vantagens e desvantagens, 185*f*
Sífilis, 484, 485*f*, 514. *Ver também Treponema pallidum*
*Sildenafila,* 286, 415-416, 415*f*
*Silodosina,* 415*f*, 418-419
Simpaticolíticos. *Ver* Antagonistas adrenérgicos
Simpaticomiméticos, 77, **205-208**
Sinalização sináptica, 45*f*
Sinapse, 45
Síndrome cinzenta, 509
Síndrome coronária aguda, 281-282
Síndrome da íris flácida, 97, 419
Síndrome de Cushing,
diagnóstico de, 367
iatrogênico, 367
Síndrome de Reye, 452
Síndrome de SJögren, 57
Síndrome de West. *Ver* Espasmos infantis
Síndrome dos ovários policísticos, 249
Síndrome Lennox-Gastaut, fármacos usados contra, 161*f*, 163
Síndrome maligna neuroléptica, 152
Síndrome Prader-Willy, 327-328
Síndrome serotonínica, 207
Síndrome Stevens-Johnson (SJS), 480, 490, 518
Síndrome Zollinger-Ellison, fármacos usados para tratar, 404
Sinoatrial, nó, 56, 67, 269
Síntese, *ácido acetilsalicílico e,* 294-295, 296*f*
Síntese de purinas, inibição da, 594
Sintomas extrapiramidais, 147-151
*Sinvastatina,* 311*f*, 314-315, 320
biotransformação, 16
*Sirolimo,* 619*f*, **623-624**, 623*f*
Sistema endócrino, 39
e sinalização química entre as células, 44, 45*f*
Sistema fosfatidilinositol/cálcio, 47, 47*f*. *Ver também* Diacilglicerol (DAG); Trifosfato de inositol (IP3)
Sistema nervoso, 39
divisões funcionais do, 39*f*, 40
e anestesia, 172
organização, 39*f*


booksmedicos.org

Sistema nervoso autônomo (SNA), **39-47**
agonistas colinérgicos em, locais de ação do, 52*f*
anatomia do, 40-41
emoções e, 43
funções do, 39-40
inervação pelo, 43
neurotransmissão no, 44-45, 46*f*
sinalização química entre células no, 44-45, 46*f*
Sistema nervoso central (SNC), 39, 39*f*
estimulantes do, **215-221**, 215*f*. *Ver também* Alucinógenos, Estimulantes psicomotores
neurotransmissão no, 107-108
intoxicação por chumbo e, 637
no controle das funções autônomas, 42-43
potenciais sinápticos no, 108-109
vias neuronais,
excitatórias, 108, 108*f*
inibitórias, 108, 109*f*
Sistema nervoso entérico, 41
Sistema nervoso parassimpático, 39*f*, 40-41
características do, 43-44, 44*f*
funções do, 42, 42*f*-43*f*
Sistema nervoso periférico, 39, 39*f*
Sistema nervoso simpático, 39*f*, 40
barorreceptores e, 226, 227*f*
características, 43-44, 44*f*
estimulação do, efeitos, 41, 42*f*-43*f*
funções, 41, 42*f*-43*f*
órgãos inervados somente, 43
Sistema nervoso somático, 39*f*, 43, 46*f*, 52*f*
Sistema neuroendócrino, 325
Sistema P450. *Ver* Citocromo P450
Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 226-227, 227*f*, 233*f*
ativação, 256
inibidores, **259-261**
Sistema respiratório,
e anestesia, 172
fármacos que afetam, **381-390**, 382*f*
*Sitagliptina,* 335*f*, 345
SNA. *Ver* Sistema nervoso autônomo
SNC. Ver Sistema nervoso central
*Solifenacina,* 65*f*, 69, 69*f*
Solubilidade de fármacos e absorção, 9
Somatostatina, **328**
Somatotropina, **328**
*Somatropina,* 325*f*
Soníferos, 395
Sono não REM, 123
*Sorafenibe,* 588*f*, **613**
*Sotalol,* 269*f*, **276-277**
*Staphylococcus aureus resistente à meticilina* (MRSA), 434, 475, 485, 489, 493-494, 520
*Staphylococcus aureus sensível à meticilina* (MSSA), 485, 494
*Staphylococcus aureus. Ver também Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
fármacos usados contra, 514
*Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina* (MRSE), 493
*Staphylococcus saprophyticus,* infecção do trato urinário, 521
*Stenotrophomonas maltophila*, 520
*Streptococcus agalactiae,* 472
*Streptococcus pneumoniae,* 472, 479, 489, 513
*Streptomyces nodosus,* 535
Subdermal, 351*f*
Substância negra, na doença de Parkinson, 109, 110*f*
*Succinilcolina,* 72-73, 171*f*
e hipertermia maligna, 179
na anestesia, 173
Suco de toranja, 15
*Sucralfato,* 401*f*, **406**
*Sufentanila,* 191*f*, **197**
*Sulbactamo,* 492
*Sulbactamo + ampicilina,* 484*f*
*Sulconazol,* 535*f*
*Sulfadiazina de prata,* 513*f*
*Sulfadoxina,* 517
*Sulfametoxazol, 521. Ver também Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima)*
*Sulfassalazina,* 459, 513*f*
*Sulfato de atropina,* usos terapêuticos do, 56
*Sulfato de magnésio,* 269*f*, **278**
*Sulfato de protamina,* 291*f*, 307-308, 308*f*
*Sulfato ferroso*, 424
Sulfonamidas, **517-519**
absorção, 518
administração e destino, 519*f*
biotransformação, 518
contraindicações para, 519, 520*f*
distribuição, 518
efeitos adversos, 518-519, 520*f*
espectro antibacteriano, 517
excreção, 518
farmacocinética, 518
mecanismo de ação, 517
nefrotoxicidade, 518
potenciação de fármacos, 519
reações de hipersensibilidade, 518
resistência, 517
Sulfonilureias, **341-342**, 347*f*
*Sulindaco,* 447*f*
*Sumatriptana,* 465*f*, 466-467
*Sunitiniba,* 588*f*, **613**
Suprarrenal, 365
córtex, 365
*Suramina,* 547*f*, 555-556

## T

*Tacrina,* **59-60**
*Tacrolimo,* 619*f*, **622**
*Tadalafila,* 415-417, 415*f*, 421
*Tamoxifeno,* 351, 351*f*, 354-355, 588*f*, **605-606**
*Tansulosina,* 80, 95*f*, **96-97**, 415*f*, 418
*Tapentadol,* 191*f*, 194*f*, **200**
Taquicardia supraventricular, 270*f*
Taquicardia ventricular, 270*f*
Taquicardia, β-bloqueadores contra, 103*f*
Taquifilaxia, 29, 437
TARAA. *Ver* Tratamento antirretroviral altamente ativo
*Tazaroteno,* 431*f*, 432, 435*f*, 436
*Tazobactama,* 486, 492
*Tazobactama + piperacilina,* 484*f*
TBMR. *Ver* Tuberculose multirresistente
*Tbo-filgrastim,* 423*f*
*Telaprevir,* 567*f*, 571*f*
*Telavancina,* 484*f*, 493-494, 495*f*
*Telbivudina,* 567*f*, 569, **571**
*Telitromicina,* 499*f*, 505, 508*f*
contraindicações, 508
espectro antibacteriano, 507
interações farmacológicas, 508
*Telmisartana,* 225*f*, 255*f*
*Temazepam,* 121*f*, 124
*Temozolomida,* 587*f*, **602**
Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), 301
*Tenecteplase,* 291*f*, 306-307
Teníase, 565*f*
*Tenofovir,* 567*f*, 569, **577**, 578*f*
*Teofilina,* 215*f*, 382*f*, **386**, 388
*Terazosina*, 95*f*, **96-97**, 226*f*, 235, 415*f*, 418-419
mecanismo de ação, 34
*Terbinafina,* 535*f*, **543-544**, 544*f*
*Terbutalina,* 77*f*, **88**
*Terconazol,* 535*f*
*Teriflunomida,* 108*f*, 117
*Teriparatida,* 441*f*, 444
*Testosterona,* 351*f*, 360
administração de, 361, 361*f*
efeitos adversos, 361
farmacocinética da, 361, 361*f*
farmacocinética de derivados, 361
secreção, 360, 360*f*
*Testosterona, cipionato de,* 351*f*
*Testosterona, enantato de,* 351*f*
*Tetracaína,* 171*f*
*Tetraciclina,* **499-502**, 499*f*
absorção, 501, 502*f*
administração e destino, 501*f*
contraindicações, 502
contra úlcera péptica, 401*f*
distribuição, 501

booksmedicos.org

efeitos adversos, 502, 502*f*
eliminação, 502
espectro antibacteriano, 499
farmacocinética, 501-502
mecanismo de ação, 499, 500*f*
no combate a *Helicobacter pylori,* 402
resistência, 500-501
*Tetraidrocanabinol* (THC), 208, 210*f*
*Tetraidrofolato,* síntese de, 518*f*
*Tiabendazol,* 561*f*, **562**, 563*f*
*Tiagabina,* 157*f*, 162*f*, **166**, 168*f*
Tiazídicos, diuréticos. *Ver* Diuréticos, tiazídicos
Tiazolidinadionas, **344**, 345, 347*f*
*Ticagrelor,* 291*f*, 295*f*, **296-297**, 296*f*
efeitos adversos, 297
farmacocinética, 297
mecanismo de ação, 296, 296*f*
usos terapêuticos, 296-297
*Ticarcilina,* 476*f*, 483*f*, 486
*Ticlopidina,* 291*f*, 295*f*, **296-297**, 296*f*
efeitos adversos, 297
farmacocinética, 297
mecanismo de ação, 296, 296*f*
usos terapêuticos, 296-297
Ticuríase, 563*f*
*Tigeciclina,* 499*f*, 502-503
*Tiludronato,* 442
*Timolol,* 57, 95*f*, **101**, 101*f*, 225*f*, 450
*Tinidazol,* 547*f*, **549**
*Tinzaparina,* 291*f*
*Tioconazol,* 535*f*
*Tiopental,* 121*f*. *Ver também* Barbitúricos
biotransformação, 183
distribuição, 183, 183*f*
para anestesia, **183**
vantagens e desvantagens, 185*f*
*Tioridazina,* 147*f*
*Tiossulfato de sódio,* 635
*Tiotixeno,* 147*f*
*Tiotrópio,* 65*f*, **68**, 69*f*, 382*f*
*Tipranavir,* 568*f*, **582**
*Tiramina,* **89**, 142
Tireoide, fármacos que afetam, 325*f*
*Tirofibana,* 291*f*, 295*f*, **297-298**
efeitos adversos, 298
farmacocinética, 297-298
mecanismo de ação, 297, 297*f*
usos terapêuticos, 297
Tirosinacinase
atividade da, 28
inibidores da, 588*f*, **613**, 614*f*
Tirosina hidroxilase, 77
Tirotoxicose, 103*f*, **332-333**
Tiroxina ($T_4$), 326*f*, 330, 332*f*
*Tobramicina,* 71, 476*f*, 499*f*
*Tocilizumabe,* 448*f*, 461
*Tofacitinibe,* 448*f*, 462*f*
*Tolbutamida,* 335*f*
*Tolcapona,* 107*f*
*Tolmetina,* 447*f*, 456*f*
*Tolnaftato,* 535*f*, **545**
*Tolterodina,* 65*f*, **69**, 69*f*
Tomografia de coerência de emissão de fóton simples, 158
*Topiramato,* 157*f*, 161*f*-162*f*, **166**, 168*f*, 375*f*, **377-378**
*Topotecana,* 588*f*
*Toremifeno,* 351*f*, 354-355
Tormenta tireoidiana, **333**
*Torsemida,* 225*f*, 241*f*-242*f*, 247, 255*f*
Tosse, fármacos usados para tratar, 382*f*, **390**
Toxicologia, **631-637**
absorção, 631*f*
descontaminação, 632
distribuição, 631*f*
eliminação, 632
exposição, 631*f*
farmacêutica e ocupacional, **632-637**
hemodiálise, 632
mecanismo de ação, 631*f*
tecidos alvos, 631, 631*f*
toxina(s),
tratamento de emergência, 631-632
Toxina botulínica, ações da, 52, 53*f*
*Toxoplasma gondii,* 554, 557
Toxoplasmose, 547*f*, **557-558**
*Tramadol,* 191*f*, **200**
*Trandolapril,* 225*f*
*Tranilcipromina,* 135*f*, 142, 143*f*
Tranquilizantes maiores. *Ver* Antipsicóticos
Tranquilizantes maiores. *Ver* Antipsicóticos
Transcriptase reversa, 570
Transdução de sinal, 25-29, 25*f*
amplificação de sinal, 28-29
e dessensibilização do receptor, regulação para baixo, 29, 30*f*
na célula efetuadora, **45-47**
Transplante de órgãos, fármacos usados nos, 535, 619, 625. *Ver também* Imunossupressores
Transporte ativo, 6*f*
Transporte de líquidos e eletrólitos, fármacos que modificam, no tratamento antidiarreico, **409**, 409*f*
Transtorno de défcit de atenção/hiperatividade,
*anfetamina e,* 219
*metilfenidato e,* 221
*Trastuzumabe,* 588*f*, **609**
Tratamento, 441-444, 441*f*
Tratamento antirretroviral altamente ativo (TARAA), 573-574, 577*f*
Tratamento hormonal pós-menopausa, 352-353, 353*f*
Trato urogenital, atrofia pós-manopausa, tratamento com estrogênios, 353*f*
*Travoprosta,* 101*f*
*Trazodona,* 135*f*, **139**, 143*f*
Trematódeos, 561*f*, **562-564**, 564*f*
Tremor. *Ver também* Doença de Parkinson
com antipsicóticos, 151
com tratamento por *ciclosporina*, 621
*Treponema pallidum,* 484
*Tretinoína,* 431*f*, 432
*Triancinolona,* 365*f*, 368*f*, 382*f*
intranasal contra rinite alérgica, 389
*Triantereno,* 225*f*, 230, 241*f*-242*f*, 243, 250
*Triazol,* 541*f*
*Triazolan,* 121*f*, 124-125
*Trichomonas vaginalis,* 548
Tricogênicos, fármacos, 435*f*, 437-438
Tricuríase, 563
*Triexifenidil,* 65*f*, **69**, 69*f*, 107*f*
*Trifluperazina,* 147*f*
*Trifluridina,* 567*f*, **574**
Trifosfato de adenosina (ATP)
nas vesículas de armazenamento de acetilcolina, 52
no transporte ativo, 6, 6*f*
Trifosfato de guanosina, (GTP), 27, 27*f*
Trifosfato de inositol ($IP_3$), como segundo mensageiro, 27, 47*f*, 54, 80, 81*f*
*Triiodotironina* ($T_3$), 330, 332*f*
*Trimetoprima,* 513*f*, 518, 518*f*, **519-520**
efeitos adversos, 520
espectro antibacteriano, 519
farmacocinética, 519-520
mecanismo de ação, 28, 519
resistência, 519
*Trimipramina*, 135*f*
Tripanossomíase, 547*f*, **554-557**, 555*f*
Triptanos contra enxaqueca, 466-467, 468*f*
*Triptorrelina,* 588*f*, **607-608**
Triquinose, 563*f*
Trocas sódio/cálcio e a contratilidade cardíaca, 263-264, 263*f*
Trombina, 292-293
Trombocitopenia, 518, 521
Trombocitopenia induzida por *heparina,* 301-302
Tromboembolismo, fármacos usados para tratar, 300, 302, **305-307**
Tromboflebite, relacionado com *anfotericina B,* 537
Trombolíticos, 291*f*, **305-307**, 306*f*-307*f*
Tromboplastina, 298
Trombose venosa profunda (TVP), *291, 355*
Trombose. *Ver também* Trombose venosa profunda (TVP)
artéria coronária, fármacos usados para tratar, 307


booksmedicos.org

arterial, 291, 306
causada por fármacos, 307
definição, 291
venosa, 291, 301, 624
Trombos *vs.* êmbolos, 291
Tromboxano $A_2$ ($TXA_2$), 449, 453-454
Tromboxanos, 292-294, 292*f*-293*f*
*Tropicamida,* 65*f*, 67, **69**, 69*f*
*Trospio, cloreto de,* 65*f*, **69**, 69*f*
*Trypanosoma brucei,* 554
*Trypanosoma brucei gambiense,* 554
*Trypanosoma brucei rhodosiense,* 556
*Trypanosoma cruzi,* 556
Tuberculose,
em pacientes infectados com HIV, 528
epidemiologia, 525
fármacos usados para tratar, **525-531**
adesão do pacientes, 526
primeira escolha, 525*f*, 526-529, 530*f*
regime multifármacos, 526, 526*f*
segunda escolha, 525*f*, **529-530**, 530*f*
resistente a fármacos, estratégias de tratamento, 526, 526*f*
tratamento observado diretamente contra, 526
Tuberculose multirresistente (TBMR), 525, 530-531, 525, 530-531
*Tubocurarina,* 70
Túbulo contorcido distal, 17, 16*f*, 242*f*, 243
Túbulo contorcido proximal, 16, 17*f*, 241-242, 242*f*
Túbulo e duto coletor, 242*f*, 243
Tumores cerebrais, fármacos usados para tratar, 601


## U


UDP-glicuronosiltransferase (UGT) e biotransformação dos antiepilépticos, 163
Úlcera péptica, fármacos usados para tratar, **401-406**, 401*f*
*Ulipristal,* 359
*acetato,* 351*f*
Unidade motora, 44
Ureia, 241*f*
*Uricosúricos,* 463
Urina,
acidificação, e eliminação de fármacos, 17
alcalinização, e eliminação de fármacos, 17, 632
composição da,
*acetazolamida* e, 250-251, 250*f*
diuréticos de alça e, 244*f*, 247
diuréticos poupadores de potássio e, 248, 248*f*
tiazídicos e, 244, 244*f*
pH e eliminação de fármacos, 17
*Urofolitropina,* 325*f*, 329
*Uroquinase,* 291*f*, 306-307


## V


*Valaciclovir*, 567*f*, 573
*Valganciclovir,* 567*f*, 573
*Valproato,* 167*f*
*Valsartana,* 225*f*, 255*f*
*Vancomicina,* 472, 484*f*, 493, 493*f*, 495*f*
*Vardenafila,* 415-416, 415*f*
*Vareniciclina,* 215*f*, **218**
*Varfarina,* 291*f*, **304-305**
biotransformação, 15
dosagem e administração, 20
efeitos adversos, 305
farmacocinética, 305, 305*f*
índice terapêutico, 35, 35*f*
interações farmacológicas, 15
mecanismo de ação, 304-305, 304*f*
usos terapêuticos, 305
Vasoconstrição,
norepinefrina e, 85, 85*f*
regulação da, 81, 81*f*
Vasoconstritores, usos terapêuticos, 178
Vasodilatação, regulação da, 81, 81*f*
Vasodilatadores, 236
direto, 255*f*
Vaso e venodilatadores, para insuficiência cardíaca, 262
Vasomotor, 353*f*
*Vasopressina,* 325*f*, **330,** 330*f*. *Ver também* Hormônio antidiurético
*Vecurônio,* 65*f*, 70-71, 71*f*, 171*f*
na anestesia, 173
Velocidade de depuração, após interromper a infusão de um fármaco, 19, 19*f*
Veneno de aranhas, ações, 52, 53*f*
*Venlafaxina,* 135*f*-136*f*, **138**, 143*f*
*Verapamil,* 226*f*, 234-235, 269*f*, **277**, 281*f*, 285
Vermes redondos, 563*f*
Vias de administração de fármacos, 1-4, 5*f*
bucal, 2
parenteral, 2-3, 1*f*-2*f*
retal, 3*f*, 4, 5*f*
subcutânea, 1*f*, 3, 5*f*
sublingual, 2, 3*f*, 5*f*
tópica, 3*f*, 4
*Vigabatrina,* 157*f*, 161*f*-162*f*, **167**, 168*f*
*Vilanterol,* 382*f*
*Vilazodona,* 135*f*, **139**
*Vimblastina,* 587*f*, **603-604**
*Vincristina,* 587*f*, **603-604**
*Vinorelbina,* 587*f*, **603**
Vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção pelo. *Ver também* Inibidores de entrada, Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs); Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo
associações em doses fixas, 568*f*
fármacos usados para tratar, **574-575**
sarcoma de Kaposi, **615**
Vírus Epstein-Barr, 572, 623
Vírus sincicial respiratório (VSR), fármacos usados contra, 567-569
Vírus varicela-zóster (VVZ), 572
*Vitamina $B_{12}$ (cianocobalamina)*, endocitose, 6
*Vitamina $K_1$ (fitonadiona),* 291*f*, 308, 308*f*
Vitamina K, antagonistas, 299. *Ver também Varfarina*
Viúva-negra, ações do veneno da aranha, 52, 53*f*
Volume de distribuição, 11-12, 12*f*
aparente, 11-12
determinação, 12
e meia-vida de fármacos, 12
Volume de distribuição aparente, 11-12
e dosagem de fármacos, 21, 22*f*
Vômito. *Ver também* Êmese
causado por *cotrimoxazol,* 521
causadores, 407
induzido por *fluoroquinolona,* 516
*morfina e,* 193
*Voriconazol,* 535*f*, **540-541**, 541*f*
*Vortioxetina,* 135*f*, **139**


## X


Xantinoxidase, inibores, 462-464
Xenobióticos,
e indução de citocromo P450, 15
definição de, 15
Xerostomia, 67


## Z


*Zafirlucaste,* 382*f*, 385-386
*Zaleplona,* 121*f*, **129**
*Zanamivir,* 567-568, 567*f*, 569*f*
*Zidovudina,* 567*f*, **576**, 578*f*
*Zidovudina + lamivudina,* 568*f*
*Zidovudina + lamivudina + abacavir,* 568*f*
Zigomicetos, 540
*Zileutona,* 382*f*, 385
*Ziprasidona,* 147*f*, 153*f*
*Zolmitriptano,* 465*f*, 466
*Zolpidem,* 121*f*, **129**
dosagem e administração, 18
Zona gatilho do vômito, zona disparadora quimiorreceptora, 407-408
Zona glomerulosa, 365
*Zonisamida,* 157*f*, 162*f*, **167**, 168*f*


booksmedicos.org