

Terça-feira, 24 de outubro de 2006.
Profa. Cicilini.

Simpatolíticos.

Abordagem

Simpatolíticos (definição, efeito principal e nomenclatura).

a) Definição: são substâncias que inibem as respostas fisiológicas desencadeadas pela atividade adrenérgica e também pelas drogas simpatomiméticas. Exemplos do que podem inibir:

- Hipertensão arterial (atividade adrenérgica).
- Intoxicação com cocaína: anfetaminas (drogas simpatomiméticas).

b) Efeito principal: anti-hipertensivo.

c) Nomenclatura (3): simpatoplégicos, adrenolíticos e agentes bloqueadores adrenérgicos (mais para antagonistas alfa e beta).

São simpatolíticos

1. Bloqueadores ganglionares: utilizados para tratamento de hipertensão. Apresentam uso restrito porque possuem efeitos colaterais. Exercem ação na pressão sanguínea, no coração e em qualquer órgão onde houver uma direção do tônus simpático.
2. Simpatolíticos de ação central.
3. Drogas que inibem a síntese de Noradrenalina (NA).
4. Drogas que depletam NA: ex. reserpina (primeiro antihipertensivo descrito).
5. Drogas bloqueadoras de neurônios adrenérgicos.
6. Antagonistas alfa.
7. Antagonistas beta.

Classificação

As drogas podem ser divididas pelo modo de ação:

A) Simpatolíticos de ação direta

São os bloqueadores de receptores. Com base na seletividade do receptor que bloqueiam, podem ser subdivididos em sub-grupos primários (alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores).

- **Alfa-1 seletivo:** prazosina. Menor quantidade de efeitos colaterais.
- **Alfa-2 seletivo:** ioimbina. Sem aplicação clínica. É um simpatomimético.
- **Não seletivos** (bloqueiam alfa-1 e alfa-2):
 - **Reversível:** fentolamina.
 - **Irreversível:** fenoxibenzamina. Utilizada no tratamento dos sintomas do feocromocitoma. Os efeitos possuem duração longa, permanecendo mesmo depois que a droga foi eliminada. Único irreversível.
- **Beta-1 seletivo:** atenolol. Substância segura para ser usada em asmáticos. É hidrossolúvel e, desse modo, não possui efeito central.
- Obs: drogas utilizadas no tratamento de enxaqueca precisam apresentar lipossolubilidade para conseguirem promover efeitos centrais.
- **Beta-2 seletivo:** butoxamina. Sem interesse terapêutico.
- **Não-seletivo:** propranolol. Além do efeito antihipertensivo, é lipossolúvel. Ou seja, possui efeitos periféricos (redução da PA) e centrais (redução do tremor muscular e da enxaqueca). Pode desencadear broncoconstrição em asmáticos porque bloqueia também os receptores beta-2 responsáveis pelo relaxamento da árvore respiratória.

B) Simpatolíticos de ação indireta

Bloqueiam ambas as ações, alfa e beta, dos neurotransmissores. Ex. reserpina, guanetidina, etc. Atuam na fibra simpática.

- **Alfa-metil-tirosina:** inibe a tirosina hidroxilase. É utilizada no tratamento da hipertensão decorrente do feocromocitoma não excisado cirurgicamente. Nestes casos, pode-se utilizar alfa e beta bloqueadores, mas a melhor opção é a alfa-metil-tirosina porque reduz a síntese da adrenalina.

➤ **Alfa-metil-dopa:** sofre a mesma ação que a DOPA por parte das enzimas de síntese de NE e adrenalina. Transforma-se em metilnoradrenalina, também chamada de falso neurotransmissor (substância sintetizada e colocada no gânglio que não possui atividade agonista). É utilizada no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

➤ **Reserpina:** foi o primeiro antihipertensivo idealizado. Existe uma reserva citoplasmática de NE que está em equilíbrio com a forma granular. Os níveis de NA são controlados pela síntese, recaptção e degradação (MAO e COMT) do próprio neurotransmissor. A reserpina impede a recaptção de NE granular e depois de umas três semanas não há entrada de DOPA e NA (ação periférica) no neurônio.

Acredita-se que a redução na biodisponibilidade de NA era a responsável pelos altos índices de suicídio (efeito central) presente nos indivíduos que faziam uso desta droga.

Enfim, a reserpina diminui as reservas granular e citoplasmática de NA.

Obs: existe uma reserva pequena citoplasmática móvel de NA dentro do neurônio (que pode ser degradada pela MAO).

➤ **Drogas bloqueadoras de neurônios adrenérgicos:** inibem a excitação dos neurotransmissores. Ex. guanetidina (**importante para prova**).

➤ **O receptor alfa-2** inibe a excitação e só é ativado quando há muita NE na fenda sináptica. Ou seja, ele produz uma autoinibição. Assim, agonistas alfa-2 como a clonidina (**importante para prova**) bloqueiam a liberação de NE e funcionam como antihipertensivos de ação central.

➤ **Ioimbina é um antagonista alfa-2** e aumenta a atividade simpática de quem tem um tônus reduzido.

OBS: inibidores da MAO são antidepressivos e levam à hipotensão.

➤ **Aminas simpatomiméticas indiretas:** Ex. anfetaminas, cocaína e tiramina. Essas substâncias bloqueiam a captação de NE. São drogas parecidas com a NE, recaptadas no lugar dela.

▪ **Tiramina:** inicialmente funciona como uma amina simpatomimética de ação indireta, podendo promover inclusive taquicardia. Ao entrar no terminal nervoso no lugar da adrenalina ela é convertida, por ser semelhante à tirosina, em octopamina (falso neurotransmissor – **importante para prova**) pelas enzimas envolvidas na síntese de NE. Aproximadamente 2 semanas depois, há muito mais octopamina do que NE e isto fornece um efeito antihipertensivo uma vez que o falso neurotransmissor não ativa os receptores adrenérgicos. Assim, mesmo se a atividade simpática estiver alta, há liberação de octopamina no lugar da NE com conseqüente ação antihipertensiva. Ou seja, numa segunda fase tardia a droga apresenta um efeito simpatolítico.

As bactérias da flora intestinal produzem tiramina continuamente. Entretanto, ela não consegue penetrar no neurônio simpático porque é efetivamente degradada pela MAO da região. Ou seja, toda tiramina produzida pela flora intestinal é destruída naquele local. O uso de inibidores da MAO faz com que essa tiramina não seja destruída e comece a penetrar nas fibras simpáticas, onde é transformada em octopamina. Ou seja, o inibidor da MAO possui um efeito central (antidepressivo) e um efeito periférico (simpatolítico e antihipertensivo).

Assim, pessoas que tomam IMAO não podem comer alimentos ricos em tiramina: chocolate, vinho branco, queijo branco, etc.

A tiramina também é estímulo para dor de cabeça (tão estimulante quanto o álcool). Ao comê-la em excesso, ela entra na fibra e deixa a NE do lado de fora, podendo gerar uma crise hipertensiva.

Receptores alfa e beta

A) Receptores alfa

Classificação

Seletividade relativa de antagonistas dos receptores adrenérgicos	
Seletividade	Fármaco
alfa-1 seletivo	Prasozina
alfa 1 diferente de alfa 2	Fenoxibenzamina, tolazolina e derivados do ergot
alfa 1 = alfa2	Fentolamina
alfa-2 seletivo	Ioimbina

Os receptores alfa podem ser divididos em dois grupos (ambos influenciam a PA):

➤ Receptores alfa-1

Localizados no músculo liso vascular e responsáveis pela contração principalmente das arteríolas. Promovem aumento de RPT e de PA. Assim, o bloqueio desses receptores produz vasodilatação e queda de PA.

➤ Receptores alfa-2

A estimulação dos receptores alfa-2 (clonidina) presentes no tronco cerebral reduz a PA por diminuir o afluente simpático. Ou seja, agonistas alfa-2 abaixam a pressão arterial.

Enfim, bloqueadores alfa são essencialmente vasodilatadores.

O bloqueio de alfa-1 produz dois efeitos colaterais importantes e por isso as drogas responsáveis por esse bloqueio estão sendo deixadas de lado: taquicardia reflexa e hipotensão postural.

A prazosina (alfa-1 seletiva) é a droga mais utilizada porque ao se bloquear alfa-2 com bloqueadores não seletivos, tem-se um efeito colateral adicional: no coração há alfa-2 controlando a liberação de NE e beta-1 nos nodos e no músculo cardíaco. Assim, quando há bloqueio de alfa-2, há uma liberação maior de NE que ao encontrar os receptores beta-1 produz taquicardia.

Assim, os bloqueadores alfa-1 são essencialmente vasodilatadores e antihipertensivos. Eram também utilizados nos vasoespasmos.

Principais características dos simpatolíticos alfa

➤ Prazosina foi a primeira substância alfa-1 seletiva, com duração de 4/6 horas e com administração de 4 vezes ao dia. As drogas mais novas são de administração diária.

➤ Todas as drogas possuem bloqueio reversível. A única que produz bloqueio irreversível é a fenoxibenzamina por meio de uma ligação covalente. A sua meia vida é muito curta, mas a duração do seu efeito é de 48 horas.

➤ Tolazolina e Fentolamina (**mais importante**) têm a duração de seus efeitos dependentes da via de administração. Por via oral a duração do efeito é de 2 a 4 horas. Por via parenteral é de 20 a 40 minutos. Considera-se uma duração de efeito curta. Um dos diagnósticos de feocromocitoma é a partir da medição dos metabólitos de catecolaminas. Outro recurso é administrar fentolamina: se ela abaixar a pressão num indivíduo hipertenso supõem-se feocromocitoma.

➤ Derivados sintéticos do Ergot (alcalóides do Ergot): substâncias controversas.

Ergotamina é a única substância produzida pelo fungo que é alfa-1 simpatolítica (**questão de prova na apostila**).

A intoxicação produzida pelo fungo é chamada de Ergotismo.

Bromotriptina atua sobre DOPA-1 e suprime a lactação.

O LSD também deriva desse fungo.

Ergunovina é utilizada no tratamento da enxaqueca.

Por contrair o útero, ergometria (ergonovina) é indicada para parto.

São drogas semi-sintéticas.

Importante para prova:

Apresentam atividade alfa-1 simpatolítica? Sim. São potentes vasoconstritores? Sim. Na maioria dos vasos possuem ação vasodilatadora, mas nos vasos responsáveis pela enxaqueca constituem um agonista parcial e, conseqüentemente, um potente vasoconstrictor.

Tunopam é ergotamina associada à dipirona e é utilizada no tratamento de enxaquecas. Entretanto, causa lesões vasculares e por isso está em desuso.

Principais usos dos antagonistas alfa

a. Hipertensão: utiliza principalmente alfa-1 seletivo. A prazosina é de ação curta, mas as preferidas possuem ação longa (torasozina).

b. Hipertrofia prostática benigna: antagonista seletivo do receptor alfa-1 (tanzolisina).

c. Feocromocitoma. A terapia para tratamento dos sintomas do feocromocitoma envolve a mistura de alfa e beta simpatolíticos. Normalmente utiliza-se labetalol (bloqueador beta que também bloqueia alfa) ou fenoxibenzamina associada a bloqueador beta.

Simpatolíticos alfa**Classificação (outro tipo)**➤ **Reversíveis**

- **Alcalóides do esporão do centeio:** mistura de compostos (que atua ou tem afinidade sobre um grande número de receptores): ergotamina (única que importa), dihidroergotamina, ergometrina, metisergida, etc.
- **Derivados imidazólicos:** fentolamina (possui efeito ???), tolazolina. Ler o resto na apostila.

B) Receptores beta➤ **Beta-1**

Presentes no coração e responsáveis por inotropismo e cronotropismo positivos.

Quando a atividade simpática está aumentada ocorre aumento da contratilidade cardíaca, taquicardia e também liberação de renina. Esta última termina por produzir Angiotensina II.

De outro modo, o receptor beta-1 é responsável por aumentar a liberação de renina, a FC e a contratilidade.

Os bloqueadores beta produzem bloqueio cardíaco, ou seja, reduzem FC e DC. A redução da PA se dá pela queda do DC.

Os pacientes em uso de beta-bloqueadores apresentam pés e mãos frios.

Por sua ação cardíaca, os bloqueadores beta são utilizados no tratamento de taquicardias, arritmias, hipertensão, angina (reduzem trabalho cardíaco) e ICC.

Seletividade relativa de antagonistas dos receptores adrenérgicos	
Seletividade	Fármaco
beta-1 = beta-2	Propranolol
Beta-1 diferente beta-2	Labetalol, nadolol, pindolol e timolol
Beta-1 seletivo	Acebutolol, atenolol , esmolol, metoprolol, practolol, pronetalol
Beta-2 seletivo	butoxamina

Apontamentos sobre beta-bloqueadores

- Propranolol: anti-enxaqueca (reduz a frequência e amplitude da enxaqueca), anti-depressivo, reduz o tremor muscular e também utilizado na síndrome de abstinência ao álcool. Por ser lipofílico, possui efeitos centrais. É perigoso para pacientes com asma (bloqueia também beta-2). Apresenta biodisponibilidade de 30%.
- Atenolol: é seguro e apresenta somente efeitos periféricos.
- Para tratar asmáticos, utilizam-se antagonistas beta-1 seletivos ou drogas com atividade simpatomimética intrínseca (agonista parcial).
- Labetalol é mais beta do que alfa simpatolítico, mas bloqueia ambos os receptores.
- Biodisponibilidade aproximada de 30%: propranolol, labetalol e nadolol.
- Biodisponibilidade aproximada de 40%: atenolol.
- Biodisponibilidade aproximada de 80: pindolol.
- Timolol: utilizado para tratar os sintomas do glaucoma uma vez que o receptor beta-1 é responsável pela produção de humor aquoso.

Usos clínicos dos antagonistas beta-adrenérgicos**Sobre o sistema cardiovascular**

1. Hipertensão.
2. Angina.
3. Disritmias cardíacas do tipo taquiarritmias.
4. ICC.
5. Após IAM para proteção contra disritmias e infartos repetidos. O período pós-IAM é marcado pela liberação exagerada de NE, assim, utilizam-se beta-bloqueadores para evitar os efeitos maléficos ocasionados pelas concentrações elevadas do neurotransmissor. O beta-bloqueador utilizado neste caso é o caverdilol que possui também propriedade vasodilatadora coronariana e é antioxidante.

Agonistas de receptores H3 constituem a próxima novidade nesse tratamento: são drogas que suprimem a liberação de NE. Desse modo, seria necessário somente a administração desse medicamento para evitar a liberação de NE no período pós-infarto.

Outros usos

6. Glaucoma: o beta-bloqueador é preferido em detrimento aos inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida), anticolinesterásicos (que também são simpatomiméticos) e parassimpatomiméticos porque possui menos efeitos colaterais. O simpático aumenta a produção do humor aquoso e o parassimpático é responsável por drená-lo.
7. Controlar estado de hiperatividade simpática como palpitações e a própria ansiedade.
8. Profilaxia da enxaqueca.
9. Tremor essencial benigno.
10. síndrome da abstinência ao álcool.

Riscos e efeitos indesejados

1. **Broncoconstrição:** consiste em grave risco para pacientes asmáticos. O uso de drogas cardioseletivas não apresenta esse perigo.
2. **Agravamento da ICC:** a fim de evitar isso, preferem-se drogas simpatomiméticas intrínsecas com atividade de agonista parcial.
3. **Bloqueio cardíaco/bradicardia.**
4. **Hipoglicemia ou agravamento desta:** ocorre se houver bloqueio de beta-2 porque a liberação de glicose no fígado é controlada por esse receptor. Assim, este risco só está presente quando ocorre administração de uma droga que não é cardioseletiva.
5. **Fadiga física.**
6. **Extremidades frias.**
7. **Pesadelos:** causados pelos lipossolúveis de efeito central.
8. **Insônia:** causados pelos lipossolúveis de efeito central.
9. **Depressão:** causados pelos lipossolúveis de efeito central.

Apontamentos finais

- Modificações (ex. adição de radicais) são realizadas no isoproterenol a fim de se criar simpatolíticos beta como o dicloroisoproterenol. Processo semelhante foi feito com a histamina para o desenvolvimento de drogas anti-histamínicas.
- É importante guardar: propranolol, atenolol, labetalol (alfa e beta bloqueador utilizado no feocromocitoma. Por bloquear simultaneamente os dois tipos de receptores, evita o uso de duas drogas. Já a fenoxibenzamina exige outra droga) e timolol (utilizado no glaucoma).