

Quinta-feira, 26 de outubro de 2006.

Profa. Cicilini.

Parassimpatolíticos (=Atropínicos).

Em alguns momentos determinados itens parecem bastante confusos, desse modo, sugiro acompanhar pela apostila da Professora Cicilini.

Parassimpatolíticos ou atropínicos

São drogas que bloqueiam o receptor muscarínico e por este motivo também podem ser chamadas de anti-muscarínicos.

Como a maior parte dos receptores muscarínicos encontram-se na célula efetora do SN parassimpático, os efeitos dessas drogas vão ser observados nas estruturas em que o parassimpático tem o tônus preponderante:

1. Glândula de secreção exócrina.
2. Coração.
3. Olho.
4. Árvore respiratória.
5. Trato gastro-intestinal.
6. Trato urinário.
7. SNC.
8. Temperatura corporal.

Obs: regulação da temperatura corporal (gls. sudoríparas) é realizada pelo sistema nervoso simpático colinérgico.

Os parassimpatolíticos são ditos atropínicos porque o protótipo do grupo é um alcalóide natural encontrado em um arbusto chamado *Atropa belladonna*: a atropina. Esta era utilizada na Roma antiga a fim de produzir midríase e deixar os olhos das mulheres mais bonitos.

A escopolamina é outro atropínico importante. Trata-se de um alcalóide que está presente no buscopam e que possui emprego clínico como espasmolítico uma vez que relaxa a musculatura lisa. É a única droga atropínica utilizada no tratamento de náuseas e vômitos.

Subtipos de receptores muscarínicos (M1, M2, M3, M4 e M5)

- Todos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G.
- M1, M2 e M3 têm suas funções bem conhecidas.
- M1, M3 e M5 atuam por meio do IP3.
- M2 e M4 atuam inibindo a adenilato ciclase e levando à redução do AMPc intracelular.

Importante para prova:

- Todos os receptores muscarínicos são bloqueados pela atropina.
- **M1** → por estar presente nos gânglios pode ser também chamado de neural. É responsável pela excitação do SNC, pela secreção de ácido clorídrico (presente no TGI) e pela motilidade do TGI. No SNC é responsável pela memória e neste local deve-se ressaltar a diferença de atuação da escopolamina em relação à atropina: escopolamina causa amnésia e por isso pode ser usada como adjuvante de anestésico, já a atropina é responsável por estimular o SNC.

Os receptores M1 são bloqueados seletivamente pela **pirenzepina** que por isso é utilizada como espasmolítico (antidiarréico).

- **M2** → está presente principalmente no coração, em especial nos átrios. É responsável pela redução da FC e da força de contração e pela inibição pré-sináptica. Além de sofrer ação da atropina, é bloqueado seletivamente pela **galamina** (Flaxedil®). De outro modo, utilizando a galamina obteremos efeitos cardíacos e paralisia (bloqueio) da musculatura esquelética uma vez que este fármaco também é um bloqueador neuro-muscular que pertence ao grupo dos curares.

- **M3** → está presente nas glândulas de secreção exócrina (sudoríparas, salivares e mucosas) e nos vasos sanguíneos.

Obs:

No SNA simpático o receptor alfa-2 é pré-sináptico.

O receptor histamínico H3 é pré-sináptico.

Classificação antiga

Nome Oficial	Nome comercial
Compostos naturais Atropina Escopolamina	Atropina Buscopam
Compostos semi-sintéticos Metilnitrato de Atropina Homatropina Metilbrometo de homatropina Brometo de metescopolamina	- Homatropina Novatropina Pamine
Compostos de amônio quaternário sintéticos Metantelina Propantelina	Banthine Pro-Banthine
Compostos de amônio não-quaternário sintéticos	
Benzatropina	Cogentin
Ciclopentolato	Cyclogyl
Trienxidaniidila	Artane

- Os compostos que não foram assinalados como contendo amônio quaternário possuem amônio terciário e por isso possuem efeitos centrais.
- Os compostos com amônio quaternário não possuem efeitos centrais. Exatamente por suas ações periféricas são utilizados como antidiarréicos.
- Algumas drogas são utilizadas no Parkinson e outras no exame oftalmológico (uso tópico).
- Os idosos são muito sensíveis aos atropínicos. Nessas pessoas são freqüentes efeitos colaterais como retenção urinária e constipação intestinal, que normalmente não são observados nos jovens. Por causa dos transtornos urinários, idosos com hipertrofia de próstata não deve utilizar parassimpatolíticos.
- As crianças também são sensíveis a essas drogas. Nelas existe uma intoxicação severa chamada de **febre atropínica em crianças**. Sob essa circunstância, o paciente fica com a pele avermelhada, quente e seca. É importante mencionar que as crianças ficam doentes com doses terapêuticas e que não há como saber quais delas são sensíveis.

Farmacodinâmica**1. Glândulas de secreção exócrina**

Os atropínicos reduzem a secreção das gls. salivares (promovem xerostomia), lacrimais e mucosas. Pela atuação nestas últimas glândulas, a atropina e a escopolamina são utilizadas como medicação pré-anestésica em conjunto com gases inalatórios. Isto porque anestésicos como o éter estimulam a secreção das gls. mucosas cujo produto em excesso na árvore respiratória pode precipitar um laringo-espasmo. Ao reduzir a secreção das gls. sudoríparas, os parassimpatolíticos dificilmente modificam a temperatura corporal em adultos, mas em crianças podem precipitar uma febre atropínica cujo tratamento se dá com anticolinesterásicos.

2. Coração

Os efeitos mais desagradáveis dos atropínicos são a taquicardia acompanhada de visão nublada. O efeito dessas drogas em nível central é a bradicardia e existem diferenças entre atropina e a escopolamina no que diz respeito à modificação da FC: a atropina produz inicialmente uma bradicardia (efeito central), superada a seguir, pela taquicardia que é um efeito cardíaco mais pronunciado (efeito periférico).

3. Olho

Os parassimpatolíticos produzem dois efeitos no olho:

- Fotofobia decorrente da midríase causada pelo relaxamento do músculo circular da íris.
- Cicloplegia (paralisia da acomodação visual) pelo relaxamento do músculo ciliar que prende o cristalino.

O m. ciliar se contrai para acomodar a visão para perto (atividade parassimpática). Este movimento facilita a drenagem do humor aquoso: os dois músculos quando contraídos abrem o ângulo de filtração e permitem o movimento e drenagem do líquido. Os atropínicos reduzem o ângulo de filtração/movimentação do líquido e bloqueiam a drenagem do humor aquoso. Desse modo, essas drogas são contra-indicadas em indivíduos com glaucoma de ângulo estreito uma vez que podem precipitar ou agravar o problema.

Temos no olho:

- **Função do simpático:** produzir humor aquoso e regular a entrada de luz.
- **Função do parassimpático:** drenar humor aquoso e regular a visão para perto.

A fim de produzir midríase, pode-se utilizar um simpatomimético no lugar de um atropínico.

Essas drogas são utilizadas em exame de fundo de olho e para por o olho em repouso após uma inflamação. Isto porque em repouso e protegido, o órgão se recupera mais rapidamente.

4. Árvore respiratória

A ACh, tanto na asma quanto no choque anafilático, produz broncoconstrição.

Os atropínicos produzem dois efeitos na árvore respiratória

- Broncodilatação.
- Redução da secreção das glândulas.

A única droga broncodilatadora atropínica é o atroven.

5. TGI

Neste sistema o tônus preponderante é parassimpático. Assim, os atropínicos causam redução da secreção ácida e da redução da motilidade intestinal (espasmolítico, tanto dos movimentos peristálticos, quanto dos outros tipos de movimentos).

As drogas atropínicas são muito pouco utilizadas para reduzir secreção ácida. Elas são mais empregadas na odontologia, onde produzem secura da boca e quando a dose utilizada só produz efeito na cavidade oral e não possui efeitos colaterais.

Importante para prova:

Ordem de sensibilidade de efeitos a doses crescentes de fármacos antimuscarínicos, ou seja, a resposta à medida que a dose é incrementada (baixa → alta):

secreção (saliva, suor, bronquial) → midríase, cicloplegia, taquicardia → perda de controle parassimpático da bexiga e do m. liso gastrointestinal → inibição da secreção gástrica.

Como visto, só em altas doses há inibição da secreção gástrica.

6. Trato urinário

Os atropínicos promovem relaxamento da parede da bexiga e contração dos esfíncteres. Esta propriedade é importante porque o relaxamento causa bem-estar no caso de inflamações que são responsáveis pela contração da bexiga e abertura dos esfíncteres (cistite). Trata-se de uma utilização terapêutica que pode, em idosos principalmente, ocasionar dificuldade na micção e retenção urinária.

Por seus efeitos no aparelho urinário, os atropínicos são utilizados para tratar incontinência urinária em idosos, cistites, enurese noturna em crianças e cólicas renais (onde geralmente utiliza-se atropina junto com morfina, ou buscopam – complexo de escopolamina e um analgésico como o paracetamol ou a dipirona).

7. SNC

A escopolamina possui somente efeitos centrais depressores. Não gera nenhuma estimulação e causa amnésia e sedação.

Os efeitos dos atropínicos acompanham a seguinte seqüência de ocorrência:

1. Estímulo da respiração pela ação nos núcleos do bulbo.
2. Bradicardia inicial, superada pela taquicardia quando os efeitos sobre os nodos preponderam.
3. Sonolência, sedação, amnésia e euforia: seqüência dose dependente, ou seja, euforia em altas doses.
4. Em doses tóxicas: inquietação, alucinação e coma. Ou seja, os atropínicos em altas doses causam euforia e em doses tóxicas causam alucinação.
5. Atividade antitremor e antirrigidez: se dá pelo bloqueio do receptor muscarínico no corpo estriado. Por essa razão, os atropínicos possuem efeitos antiparkinson.
6. Efeito anti-cinetose (cinetose = doença do movimento, enjôo de viagem): utilizados para tratar enjôos e náuseas uma vez que são antieméticos (hemese = vômito).

Em resumo, os atropínicos são anti-heméticos, anti-cinetoses e anti-náuseas e a hiperatividade muscarínica ao nível do aparelho vestibular que é responsável pela cinetose, hemese e náuseas.

Por essas ações, as drogas parassimpatólicas são utilizadas no tratamento da labirintite.

Obs (importante para prova):

O dramin é anti-histamínico (H1) e possui uma ação central no nível do aparelho vestibular (anti-cinetose).

8. Temperatura corporal

Os atropínicos promovem redução da sudorese, não evidente em adultos, mas que em crianças pode ser tão alta a ponto de causar a febre atropínica.

Observações

- A atropina atua melhor no coração do que no SNC e por isso seu efeito principal é a taquicardia (relembre que inicialmente há uma bradicardia).
- A escopolamina produz somente bradicardia.
- Ao contrário da escopolamina, a atropina não causa hipnose e sedação.
- A escopolamina não produz sudorese (? será que a professora quis dizer que não tem tantos efeitos sobre a regulação da temperatura corporal ?) e não eleva a pressão sanguínea.

Efeitos relativos da atropina e escopolamina sobre efetores diversos

Segundo a professora é desnecessária a memorização dessa tabela.

	Íris	Corpo Ciliar	Secreção: saliva, Suor, bronquial	Músculo Bronquial	Músculo Gastrintestinal	Coração	SNC
Atropina	+	+	+	++	++	++	+
Escopolamina	++	++	++	+	+	+	++

Efeitos periféricos da atropina

1. Midríase.
2. Cicloplegia (paralisia da acomodação visual).
3. Xerostomia (boca seca).
4. Broncodilatação.
5. Taquicardia.
6. Redução da secreção ácida.
7. Constipação.
8. Retenção urinária.
9. Pele seca (mais comum em crianças, na febre atropínica em crianças).

Efeitos centrais da atropina

1. Anti-hemético e anti-cinetoses.
2. Inquietação.
3. Sintomas extra-piramidais (discinesias).
4. Irritação.
5. Alucinações.
6. Convulsões epiléticas.
7. Coma e morte.

Usos clínicos dos atropínicos

➤ **Medicação pré-anestésica:**

A fim de inibir a secreção brônquica.

Porque alguns anestésicos causam bradicardia, utiliza-se atropina.

➤ **Cólicas intestinais**

Normalmente utiliza-se um analgésico opióide antidiarréico (difenoxilato) junto com um atropínico (espasmolítico).

➤ **Hipermotilidade gastrointestinal induzida por anticolinesterásicos**

➤ **Oftalmologia**

A dilatação pupilar e a paralisia da contração são úteis em tratamento de inflamações e para exames oftalmoscópicos.

➤ **Cinetoses**

A escopolamina ou dramin (anti-H1) são utilizados nas cinetoses. É comum o uso de outras drogas para tratar enjoos.

➤ **Incontinência urinária em idosos, cistites, enurese noturna em crianças e cólicas renais**

➤ **Tratamento dos sintomas do Parkinson**

➤ **Tratamento da intoxicação por anticolinesterásicos**

Anticolinesterásicos assim como atropínicos são quaternários e terciários e o tratamento da intoxicação que podem provocar baseia-se nos seguintes critérios:

Ex. 1 Neostigmina é um anticolinesterásico que possui um nitrogênio quaternário: utiliza-se um atropínico quaternário (sem efeito central → metantelina, propantelina ou glicopirolato).

Ex. 2A Fisostigmina é um anticolinesterásico que possui um nitrogênio terciário: utiliza-se um atropínico terciário (com efeito central → atropina e escopolamina).

Ex. 2B Inseticidas organofosforados são anticolinesterásicos que possuem nitrogênio terciário e que não são utilizados como medicação: utiliza um atropínico terciário (com efeito central → atropina e escopolamina).

Esses inseticidas se ligam irreversivelmente à colinesterase por ligação covalente. Assim, para tratar a intoxicação decorrente destes químicos, utiliza-se também Pralidoxima (Contration®) que enfraquece essa ligação. Este medicamento deve ser administrado até 5 horas após a intoxicação, do contrário, a enzima é perdida.

➤ **Rinite alérgica (descongestionantes)**

➤ **Bradycardia sinusal pós-infarto**

➤ **Em caso de FA por hiperatividade vagal**

Usos clínicos

Transparência resumo extraída da Internet pela professora.

1. Oftalmológico: "midríase".
2. Asma brônquica (Ipratrópio em Spray).
3. Taquicardia sinusal.
4. Úlcera péptica (pirenzepina).
5. Diarréia (com um opióide).
6. Cólicas addominais (com analgésicos).
7. Síndrome de Parkinson.

Efeitos colaterais

Os anti-histamínicos H1 (antialérgicos) vão possuir os mesmos efeitos colaterais já que também são atropínicos:

1. Xerostomia (boca seca).
2. Visão nublada.
3. Taquicardia e sedação (escopolamina).

Tratamento da febre atropínica em crianças

Utiliza-se fisostigmina endovenosa lentamente para reverter os bloqueios central e periférico.

Contra-indicações

São três as contra-indicações destes medicamentos:

1. Glaucoma de ângulo estreito: porque reduzem a drenagem do humor aquoso.
2. Hipertrofia prostática: porque precipitam a retenção urinária.
3. Úlcera gástrica: porque lentificam o esvaziamento gástrico.

Obs: em algumas ocasiões pode-se querer realmente lentificar o trânsito gástrico.