

Quinta-feira, 26 de outubro de 2006.
Prof. Cabral.

Parassimpatomiméticos e Anticolinesterásicos.

Editado de forma a tornar os slides desnecessários.

Apontamentos iniciais

- Podemos começar dizendo que anticolinesterásicos são parassimpatomiméticos indiretos e que por esse motivo serão abordados em conjunto.
- Para compreender o funcionamento de tais drogas estudaremos a sinapse neuroefetora do parassimpático onde o receptor é muscarínico.
- Como estas drogas promovem estimulação de receptores muscarínicos são também chamadas de colinérgicas ou de colinomiméticas.
- Os inibidores da colinesterase correspondem aos anticolinesterásicos.

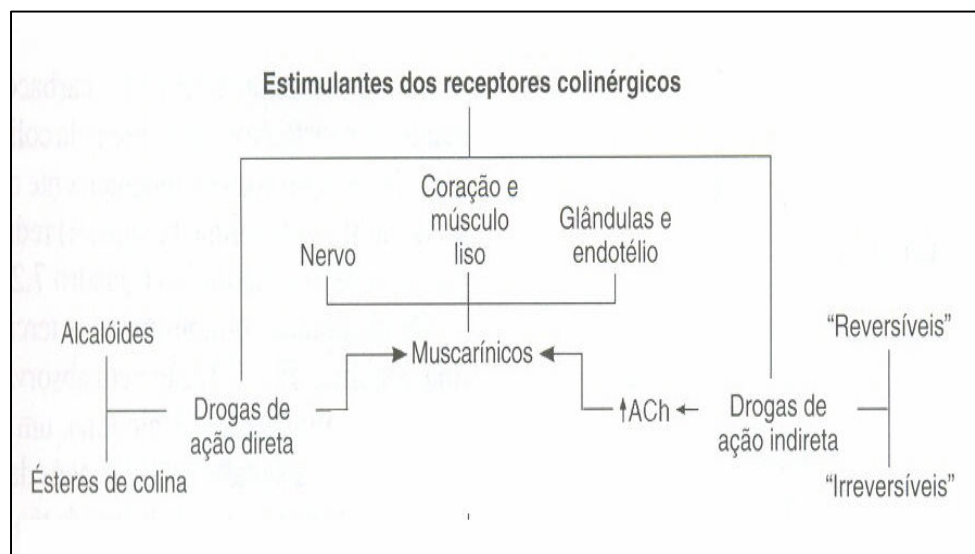
Parassimpatomiméticos

Os parassimpatomiméticos são:

- **Drogas de ação direta:** atuam diretamente no receptor (agonistas). Funcionam como a ACh e dividem-se em dois grupos: alcalóides e ésteres da colina.
- **Drogas de ação indireta:** são os **anticolinesterásicos**. Estes atuam inibindo a enzima que degrada a ACh na sinapse e, deste modo, aumentam a quantidade do neurotransmissor no local.

Os anticolinesterásicos podem ser reversíveis ou irreversíveis e o que garante essa irreversibilidade de ação é o tempo de ligação da droga com a acetilcolinesterase. Assim, drogas que bloqueiam o funcionamento da enzima prolongadamente são ditas irreversíveis.

- **Anticolinesterásicos reversíveis:** Fisostigma e Neostigma que bloqueiam a acetilcolinesterase por 2,4 a 6 horas.
- **Anticolinesterásicos irreversíveis:** Ecotiofasto e inseticidas de lavouras que bloqueiam a enzima por até 100 horas. Posteriormente, estudaremos como diagnosticar a intoxicação por esses químicos e como tratar os pacientes. O ecotiofasto é utilizado clinicamente como colírio no tratamento do glaucoma.



Perfil de ação das drogas parassimpatomiméticas

➤ **Atuam na membrana plasmática de células do SNC:** ainda não dispomos de conhecimento sobre essas ações colinérgicas. Sabe-se que algumas destas drogas são administradas no Alzheimer porque aumentam a atividade colinérgica e melhoram o quadro, mas não há muita explicação a respeito disso.

➤ **Órgãos inervados por nervos parassimpáticos:** como exemplo podemos citar a inervação dos músculos lisos. E, de maneira a facilitar a compreensão, podemos generalizar dizendo o seguinte: o parassimpático estimula todos os músculos lisos, exceto vasos, onde apesar da existência de receptores muscarínicos não foi observada a presença de inervação parassimpática. Nos vasos, o receptor muscarínico está no endotélio – não na musculatura - e sua estimulação pela ACh (ou por outra droga) produz fatores de relaxamento (NO, prostaciclina e Fator Hiperpolarizante) promovendo vasodilatação. Desse modo, se o vaso apresentar-se sem endotélio, como ocorre após alguns procedimentos de cateterização, pode haver uma vasoconstrição uma vez que as substâncias vasodilatadoras (ex. acetilcolina, bradicinina) contraem qualquer músculo liso que se encontra sem endotélio. Caros colegas, essa é uma das possíveis hipóteses que explicam as freqüentes re-estenoses observadas em pacientes submetidos a angioplastia com colocação de stent. Acredita-se que o stent impeça a re-endotelização do vaso e permita que substâncias como a bradicinina alcancem o músculo liso vascular e promovam contração.

Outra generalização que pode ser efetuada é: o parassimpático estimula todas as glândulas de secreção exócrina. Assim, uma droga parassimpatomimética também aumenta esses efeitos.

No coração, a administração de tais substâncias promove a diminuição de todas as propriedades cardíacas (ex. condução AV, FC e contratilidade).

➤ **Células endoteliais:** existem receptores no vaso e no músculo liso.

➤ **Tecidos inervados por nervos simpáticos pós-ganglionares colinérgicos:** é o que ocorre nas glândulas sudoríparas e no músculo piloerector. Assim, pode-se dizer que a sudorese é uma ação simpática embora colinérgica.

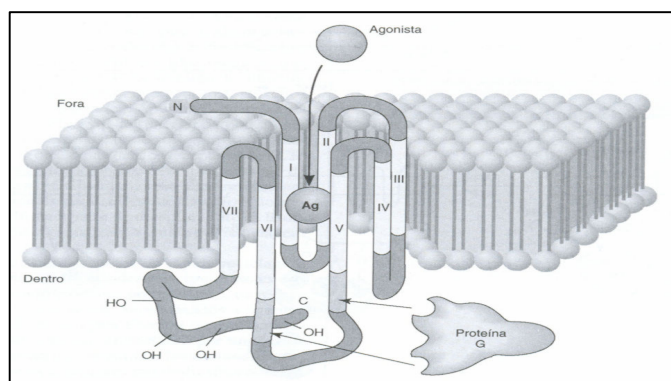
Receptores muscarínicos

➤ Clinicamente o conhecimento dos receptores muscarínicos não é muito importante uma vez que não há intenção de se desenvolver drogas específicas para os subtipos de receptores já que não constituiriam medicamentos rentáveis.

➤ São proteínas transmembrana (com 7 domínios) que se ligam à uma Proteína G que por sua vez se conecta a um segundo mensageiro celular (geralmente IP₃, DAG, AMPc ou GMPc, dependendo do tecido/órgão).

➤ M1: são auto-receptores que se estimulados freiam a liberação da própria ACh.

➤ M2: também promove inibição pré-sináptica.



Tipo de Receptor

M1
M2
M3
M4
M5

Localização

Nervos.
Coração, nervos, músculo liso.
Glândulas, m. liso, endotélio.
SNC?
SNC?

Alcalóides

Alcalóide é a classificação química da muscarina, substância que dá nome ao receptor e que está presente no cogumelo venenoso, não sendo utilizada clinicamente.

A pilocarpina é utilizada na forma de colírio no tratamento do glaucoma, porque melhora a drenagem do humor aquoso. Além disso, é administrada quando se necessita aumentar o fluxo de saliva em pacientes submetidos a procedimento odontológicos, ou em pacientes que realizaram radioterapia em cabeça e pescoço e que reclamam de xerostomia. Esta última aumenta a possibilidade de infecções na boca e também dificulta a fala e a deglutição.

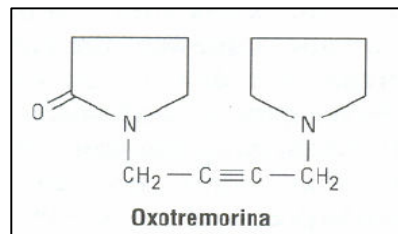
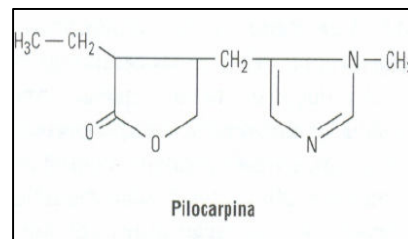
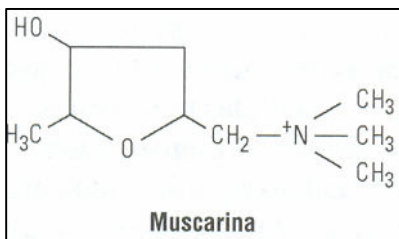
Absorção, Distribuição e metabolismo

➤ **Muscarina** (amina quaternária): não é absorvida tão completamente pelo TGI quanto as aminas terciárias – é tóxica quando ingerida (certos cogumelos).

➤ **Pilocarpina** (amina terciária): bem absorvida pela maior parte das vias de administração.

A excreção dessas aminas ocorre principalmente pelos rins.

➤ **Oxotremorina**: agonista muscarínico sintético, extremamente potente, utilizado como instrumento de pesquisa. Distribui-se satisfatoriamente pelo SNC.



Atenção: a nicotina aumenta a atividade ganglionar, e como o simpático é mais difuso, a sua administração (ex. cigarro) acaba repercutindo numa maior ação simpática.

Efeitos sobre sistemas de órgãos (slides)**Olhos**

- Contração do músculo liso do esfíncter da íris (miose) e do músculo ciliar (acomodação).

Sistema Cardiovascular

Redução na resistência vascular periférica e alterações da frequência cardíaca.

- Os efeitos diretos são modificados por reflexos homeostáticos importantes.
 - ACh (20-50µg/min) – vasodilatação e diminuição da pressão arterial – aumento reflexo da frequência cardíaca.
 - Doses mais altas de ACh – bradicardia e diminuição da velocidade de condução através do nódulo atrioventricular, além de hipotensão.
 - O efeito final sobre a frequência cardíaca depende das concentrações locais do agonista no coração e vasos, bem como do nível da resposta reflexa.
 - A inervação parassimpática dos ventrículos é muito menos intensa do que a dos átrios.
 - A ativação dos receptores muscarínicos nos ventrículos determina um efeito fisiológico muito menor do que nos átrios.
 - No organismo intacto, os agonistas muscarínicos produzem vasodilatação acentuada (FRDE – NO).
- Vasoconstrição - Efeito direto de altas doses.

Coração

- Nodo sinoatrial - Diminuição da frequência (cronotropia negativa).
- Átrios - Diminuição da força de contração (inotropia negativa).
- Nodo atrioventricular - Diminuição da velocidade de condução (dromotropia negativa).
- Ventrículos - Pequena diminuição da força de contração.

Vasos Sangüíneos

- Artérias e - Dilatação (através do FRDE).
- Veias - Constrição (efeito direto de doses altas).

Metacolina, carbacol, betanecol – Resistência à acetilcolinesterase - administração endovenosa de doses mais baixas – efeitos semelhantes ao da ACh – duração de ação maior.

Alcalóides naturais e análogos sintéticos colinomiméticos – Efeitos cardiovasculares semelhantes ao da ACh.

Pilocarpina – Via intravenosa – pode produzir hipertensão após uma breve resposta hipotensora.

Sistema respiratório

- Músculo brônquico - Contração (broncoconstrição).
- Glândulas brônquicas - Estimulação.

Trato Gastrointestinal

- Motilidade - Aumento (aumento da atividade peristáltica).
- Esfíncteres – Relaxamento.
- Secreção – Estimulação.
- Acentuada estimulação das glândulas salivares e gástricas.
- Menor estimulação do pâncreas e das pequenas glândulas intestinais.

Trato Genitourinário

- Detrusor da bexiga – Contração.
- Trígono e esfíncter – Relaxamento.
- Promove o esvaziamento da bexiga.
- O útero não é notadamente sensível a agonistas muscarínicos.

Outras glândulas secretoras

- Glândulas sudoríparas, lacrimais e nasofaríngeas, salivares - Secreção.

Agonistas parassimpáticos (slides)**Acetilcolina**

- Éster de amônio quaternário.
- Rapidamente hidrolisada pela acetilcolinesterase e colinesterase plasmática.
- Efeitos cardiovasculares: efeito inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativos, vasodilatação.
- Suas ações sobre o coração são iguais aos efeitos da estimulação vagal.
- Em grandes doses por via intravenosa provoca aumento da pressão arterial, devido à liberação de catecolaminas da medula supra-renal e ativação dos gânglios simpáticos.
- Aumenta a motilidade gastrointestinal e a atividade secretora.
- Provoca contração do músculo liso no útero, ureteres, bexiga e bronquíolos, bem como dos músculos constritores da íris.
- Estimula as glândulas salivares, sudoríparas e lacrimais.
- Uso terapêutico: é utilizado como miótico na cirurgia da catarata.

Metacolina

- Difere quimicamente da ACh pela adição de um grupo metila na posição β da colina - só é hidrolisada pela acetilcolinesterase – possui uma duração de ação mais prolongada que a da ACh.
- Trata-se praticamente de um agente puro de ação em nível dos receptores muscarínicos.
- Os efeitos farmacológicos assemelham-se aos da ACh.
- Pode ser usada para o tratamento do glaucoma.

Carbacol (Carbamilcolina)

- Possui uma ligação ácido carbâmico-éster, que não é facilmente acessível à hidrólise pelas colinesterases.
- Exibe todas as propriedades farmacológicas da ACh. Exerce efeitos tanto nicotínicos quanto muscarínicos.
- É utilizado em oftalmologia como agente miótico. Pode ser utilizado para o tratamento do glaucoma.

Betanecol

- Apresenta as características estruturais da metacolina e do carbacol.
- É resistente à hidrólise pelas colinesterases e possui ação principalmente muscarínica.
- Não apresenta efeitos cardiovasculares inotrópicos ou cronotrópicos negativos.
- É utilizado terapêuticamente para a distensão abdominal, refluxo esofágico, distensão da bexiga, íleo paralítico pós-operatório (atonía ou paralisia do estômago ou do intestino após manipulação cirúrgica).

Pilocarpina

- É um alcalóide (amina terciária).
- Suas ações assemelham-se às da metacolina. Quando aplicada ao olho, provoca miose e diminuição eventual da pressão intra-ocular.
- Sua principal indicação terapêutica consiste no tratamento do glaucoma. (é a droga mais comumente utilizada).

Metoclopramida

- Estimula a motilidade do trato gastrointestinal superior.
- Mostra-se útil no tratamento de gastroparesia diabética (esvaziamento gástrico tardio) e doença por refluxo esofágico.
- Trata-se de um antiemético, utilizado durante a quimioterapia do câncer.
- Efeitos adversos: discinesia tardia possivelmente irreversível, distonia aguda e secreção de prolactina, podendo provocar perda da libido, galactorrêa e distúrbios menstruais.

Efeitos adversos e precauções com agonistas parassimpáticos (slides)

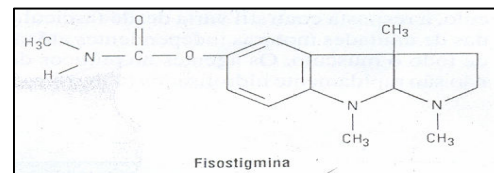
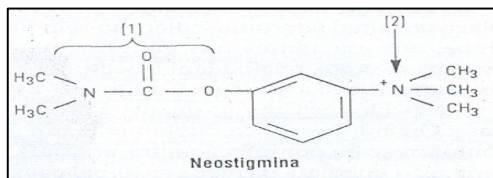
- A atropina quase sempre bloqueia efeitos adversos graves, como: aumento da motilidade gastrointestinal, paralisia muscular e estimulação de secreção glandular.
- Os agonistas parassimpáticos estão contra-indicados em pacientes com insuficiência coronariana, hipertireoidismo, úlcera péptica ou asma. A metoclopramida está contra-indicada em pacientes que tomam fenotiazinas, butirofenonas ou tioxantrenos, bem como em pacientes com feocromocitoma ou porfiria aguda.

Farmacologia básica do anticolinesterásicos reversíveis (slides)

- Os anticolinesterásicos exercem seu efeito primário no sítio ativo da Acetilcolinesterase.
- Alguns possuem ações diretas nos Receptores Nicotínicos.

Química e farmacocinética (slides)**Estrutura**

- Álcoois simples que possuem um grupo amônio quaternário.
Ex. Edrofônio.
- Ésteres do ácido carbâmico de álcoois que possuem grupo amônio quaternário ou terciário.
Ex. Carbamatos – Neostigmina.
- Derivados orgânicos do ácido fosfórico.
Organofosforados – Isoflurofato.

**Edrofônio, Neostigmina, Ambenônio**

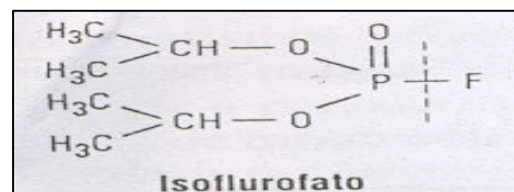
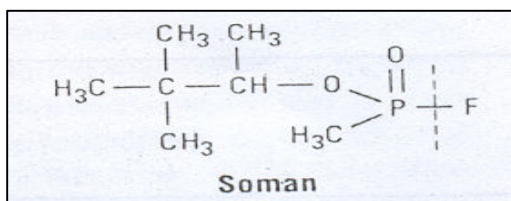
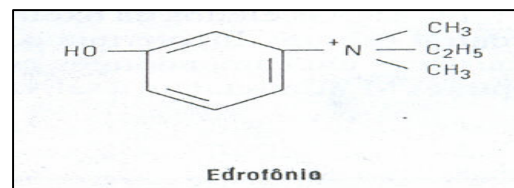
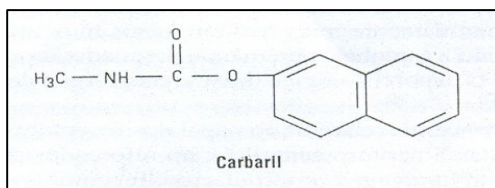
- Agentes sintéticos com amônio quaternário (utilizados na Medicina).

Fisostigmina (eserina)

- Amina terciária de ocorrência natural - maior lipossolubilidade.
- Também é utilizada na terapêutica.

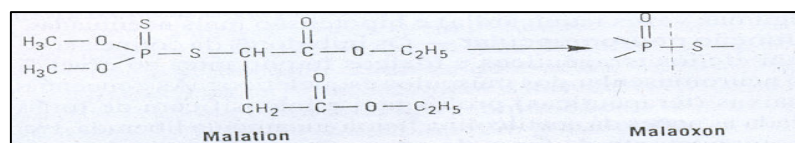
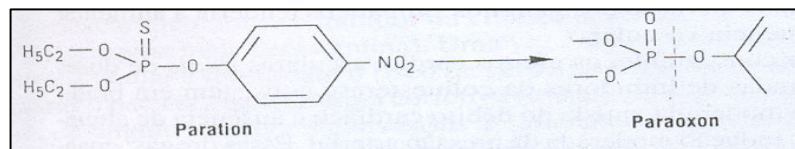
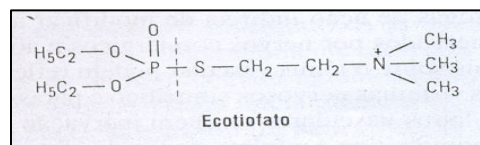
Carbaril

- Inseticida - elevada lipossolubilidade.



Da aula:**Anticolinesterásicos reversíveis**

- As drogas anteriores (aminas) são reversíveis porque se ligam por um período curto de tempo à acetilcolinesterase.
- Os anticolinesterásicos são drogas de ação indireta. Eles aumentam a quantidade de ACh em qualquer terminal, inclusive na placa motora. Decorre disto, a grande utilização destes fármacos no tratamento da Miastenia Gravis (doença autoimune em que há redução na transmissão colinérgica no músculo esquelético, o que faz o paciente apresentar sinais de fraqueza muscular). O uso do anticolinesterásico visa aumentar a transmissão na placa motora e para tal feito, utilizam-se Neostigmina e Fisostigmina que são drogas reversíveis - inibem o sítio ativo reversivelmente. Pode-se dizer que o uso dessas drogas aumenta a atividade parassimpática (efeito colateral), quando queremos na realidade somente elevar os níveis de ACh na placa esquelética. Assim, os efeitos adversos decorrentes devem ser tratados com antimuscarínicos como a Atropina.
- Os anticolinesterásicos também são utilizados na reversão do bloqueio neuromuscular. Os bloqueadores são administrados na pré-anestésia e permitem a entubação e instalação do respirador ao pararem o diafragma e os músculos acessórios da respiração (no respirador o paciente recebe oxigênio e anestésico). Terminada a cirurgia, para reverter esse bloqueio utiliza-se um anticolinesterásico responsável pela retirada do bloqueador da junção neuromuscular. Essa reversão se dá porque o aumento da ACh faz com que ela vença a competição com o bloqueador pelo receptor da placa motora. Também se usa atropina para evitar bradicardia e outros efeitos colaterais.
- Anticolinesterásicos também contribuem no tratamento do glaucoma.
- Essas drogas de ação indireta também podem ser administradas quando se quer um bloqueio atrioventricular, sendo por isso também utilizadas nas taquiarritmias supraventriculares.
- O carbaril é um inseticida caseiro que já foi muito utilizado e que apresenta alta lipossolubilidade, sendo muito tóxico. Hoje, os inseticidas caseiros não têm muitos efeitos tóxicos sobre mamíferos. Entretanto, os inseticidas utilizados na lavoura são anticolinesterásicos irreversíveis e seus efeitos tóxicos devem ser tratados com atropina (este item será abordado posteriormente).

Anticolinesterásicos irreversíveis (slides)**Organofosforados**

- Muitos são líquidos altamente lipossolúveis (exceto **ecotiofato**).

Isoflurofato (diisopropilfluorofosfato ; DFP)

- Um dos primeiros compostos organofosforados sintetizados.
- O mais bem estudado.
- Encontra-se ainda disponível para uso clínico – foi suplantado por drogas como **ecotiofato**.

Ecotiofato

- Derivado da tiocolina.
- Conserva a duração de ação muito longa de outros organofosforados (interesse clínico).
- É mais estável em solução aquosa.

Soman

- É um "gás de nervos" extremamente potente.

Paration e Malation

- Inseticidas tiofosforados.
- São convertidos em derivados fosfatados nos animais e nas plantas.
- São um pouco mais estáveis do que os compostos como o isofluorato e o soman - inseticidas.

Da aula:**Anticolinesterásicos irreversíveis**

São chamados de organofosforados porque todos possuem um fósforo em sua estrutura.

De todos os organofosforados, o ecotiofato é o único que possui indicação clínica.

São tidos como irreversíveis porque se ligam ao sítio esterásico da enzima por meio de uma ligação covalente que não se quebra.

Os organofosforados são inseticidas utilizados nas lavouras de hortaliças e podem, muitas vezes, causar intoxicações.

Sintomas de intoxicação por organofosforado apresentados pelo paciente ao chegar no hospital

- Salivação exacerbada.
- Pupila fechada em forma de ponto.
- Sudorese.
- Diarréia.
- Confusão mental.
- Queda de pressão.
- **Bradycardia.**

Tratamento da intoxicação por organofosforado

O tratamento envolve a administração de atropina que bloqueia a ação da acetilcolina. Utilizam-se também relaxantes musculares porque os pacientes podem ter aumento de atividade da placa motora e convulsões. Os bloqueadores neuromusculares não são usados porque constituiriam uma estratégia medicamentosa drástica demais.

Deve-se repetir a dose de atropina porque ela possui uma meia vida muito curta.

Para evitar a administração de sucessivas doses de atropina, tenta-se reativar a acetilcolinesterase com **Pralidoxima (Contration®)**. Esta droga se combina com o fósforo e desestabiliza a ligação da acetilcolinesterase com o organofosforado, liberando este último e reativando a enzima.

Todas as informações a seguir foram retiradas exclusivamente dos slides e não receberam nenhuma menção do professor.

Absorção, Distribuição e Metabolismo

- A absorção dos **carbamatos quaternários** pela conjuntiva, pele e pulmões é presumivelmente baixa.
- São necessárias doses muito altas para a administração oral do que para a injeção parenteral.
- A distribuição no SNC é desprezível.

Fisostigmina

- É bem absorvida por todas as vias - utilizada topicamente no olho.
- Distribui-se no SNC e é mais tóxica do que os carbamatos quaternários mais polares.

Carbamatos não polares – inseticidas - pouco absorvidos através da pele.

Carbamatos

- Relativamente estáveis em solução aquosa.
- Podem ser metabolizados no organismo por esterases inespecíficas, bem como pela colinesterase.
- A duração de seu efeito é determinada pela estabilidade do complexo inibidor-enzima e não pelo metabolismo e excreção.

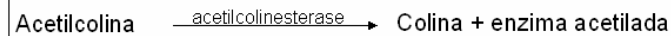
Organofosforados

- São bem absorvidos pela pele, pulmões, TGI e conjuntiva (exceto ecotiofato) – PERIGO.
- Altamente eficazes como inseticidas.
- Relativamente menos estáveis que os carbamatos quando dissolvidos em água – meia vida limitada no ambiente.
- **Ecotiofato** - é altamente polar e mais estável do que a maioria dos outros organofosforados. Pode ser preparado em solução aquosa para uso oftálmico e retém a sua atividade por várias semanas.
- **Inseticidas tiofosfatados** (paration, malation e compostos relacionados).
 - São muito lipossolúveis e sofrem rápida absorção por todas as vias.
 - Conversão em análogos oxigenados no organismo.
 - **Malation** e outros inseticidas organofosforados – metabolismo rápido – produtos inativos - aves e mamíferos - e não em insetos. SEGURO.
 - **Paration** – não é detoxificado eficazmente nos vertebrados. PERIGO.

Compostos organofosforados (exceto ecotiofato)

- Distribuem-se integralmente por todas as partes do corpo – SNC.
- Envenenamento - Toxicidade do SNC.

Farmacodinâmica



- **Álcoois quaternários (edrofônio):** fixam-se de modo reversível, eletrostaticamente e por ligações de hidrogênio, ao sítio ativo, impedindo o acesso da Ach (complexo enzima-inibidor: 2-10 min). São inibidores reversíveis.
 - **Ésteres de carbamato (Neostigmina/Fisostigmina):** esses agentes sofrem hidrólise sequencial em duas etapas, de forma análoga àquela descrita para a ACh. A ligação covalente da enzima carbamilada é mais resistente à hidratação (30 min a 6 h). São inibidores reversíveis.
 - **Organofosforados:** são fixados pela enzima e sofrem hidrólise - sítio ativo fosforilado. A ligação covalente fósforo-enzima é estável e hidrolisada em água numa taxa muito lenta (centenas de horas). São inibidores irreversíveis.
- Envelhecimento - Ruptura de uma das ligações oxigênio-fósforo do inibidor – maior fortalecimento da ligação fósforo-enzima.
- Drogas regeneradoras da colinesterase – nucleófilos fortes - **pralidoxima**.

Efeitos sobre sistemas de órgãos

SNC

- Baixas concentrações - ativação difusa do EEG e uma resposta subjetiva do estado de alerta.
- Concentrações mais altas - convulsões generalizadas, coma e parada respiratória.

Olho, Trato respiratório, TGI e Trato Urinário

- Efeitos (termos qualitativos) muito semelhantes aos efeitos dos colinomiméticos de ação direta.

Sistema Cardiovascular

- Podem aumentar a ativação nos gânglios (simpáticos e parassimpáticos) que suprem o coração.
- Podem aumentar a ativação dos receptores de Ach em células neuro-efetoras (músculo cardíaco e músculo liso vascular) que recebem inervação colinérgica.

➤ **Coração** - efeitos da divisão parassimpática.

Edrofônio, fisostigmina, neostigmina – efeitos que imitam os efeitos da ativação dos nervos vagais.

Efeitos cronotrópicos, inotrópicos e dromotrópicos negativos e queda do débito cardíaco (bradicardia, redução da contratilidade atrial e alguma redução da contratilidade ventricular).

- **Músculo liso vascular** - exercem efeitos menos acentuados sobre o MLV e sobre a pressão arterial do que os agonistas muscarínicos de ação direta. Efeito colinomimético é mínimo no tecido efetor muscular liso – poucos leitos vasculares recebem inervação colinérgica.

A ativação dos gânglios simpáticos tenderia a aumentar a resistência vascular.

- **Efeitos cardiovasculares finais** (doses moderadas) – bradicardia moderada, queda do débito cardíaco e ausência de alteração ou redução moderada da pressão arterial.

Doses elevadas (tóxicas) - bradicardia (algumas vezes taquicardia) e hipotensão mais acentuadas.

Junção Neuromuscular

- Exercem efeitos terapêuticos e tóxicos importantes na JNM dos músculos esqueléticos.

Agentes anticolinesterásicos

Fisostigmina

- **Mecanismo de Ação:** este alcalóide forma um complexo reversível no sítio da Acetilcolinesterase onde a ACh é degradada.
- **Farmacocinética:** é bem absorvida pelo TGI, tecido subcutâneo e membranas mucosas; é metabolizada na ligação éster por clivagem hidrolítica.
- **Efeitos farmacológicos:** as propriedades farmacológicas imitam à ACh.
- Provoca miose – pode antagonizar a midríase induzida pela atropina.
- Altas doses – provoca fasciculação e, a seguir, paralisia do músculo esquelético – acúmulo de ACh na junção NM quando esta não é degradada.
- **Usos terapêuticos:**
 - Tratamento da intoxicação por atropina, fenotiazínicos e antidepressivos tricíclicos.
 - Tratamento do glaucoma simples e secundário.
 - Tratamento dos estágios iniciais da doença de Alzheimer.

Neostigmina

- **Química:** agente anticolinesterásico reversível sintético que contém um nitrogênio quaternário.
- **Farmacocinética:** não é bem absorvida por via oral, não atravessa a barreira hematoencefálica (minimizando a toxicidade), é destruída por esterases plasmáticas e excretada na urina.
- **Efeitos farmacológicos:** semelhantes aos da ACh, exerce ação direta sobre os receptores nicotínicos e bloqueia a Acetilcolinesterase, reverte o bloqueio neuromuscular provocado pelo curare e seus derivados.
- **Usos terapêuticos:**
 - A neostigmina é utilizada para reverter os efeitos de agentes bloqueadores neuromusculares competitivos.
 - Tratamento do íleo paralítico e atonia da bexiga.
 - Tratamento sintomático da miastenia grave.

Edrofônio

- **Farmacocinética:** é mais rapidamente absorvido e possui duração de ação mais curta do que a neostigmina. É administrado por via parenteral.
- **Efeitos farmacológicos:** assemelha-se à neostigmina em suas ações, quando administrado em altas doses pode estimular a junção NM sem afetar os órgãos efetores muscarínicos.
- **Usos terapêuticos:**
 - Diagnóstico da miastenia grave.
 - Antagonismo de agentes semelhantes ao curare.
 - Arritmias (freqüentemente utilizado no passado).

Outros anticolinesterásicos semelhantes à fisostigmina

- Piridostigmina e Ambenônio - tratamento sintomático da miastenia grave.
- Demecário - é utilizado na forma de solução oftálmica para o tratamento do glaucoma crônico.

Tacrina

- Tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada.

Donepezil

- Tratamento da disfunção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer.

Inibidores organofosforados da colinesterase

Preparações:

- **Fluorofosfato de diisopropil (DFP):** forma uma ligação covalente entre seu átomo de fósforo e o sítio esterásico da colinesterase. Complexo E/I irreversível. Seu uso é limitado ao tratamento de certos tipos de glaucoma.
- **Ecotiofato:** inibidor de ação prolongada, cujas propriedades farmacológicas se assemelham às do DFP. Pode ocorrer regeneração espontânea da enzima fosforilada. É utilizado principalmente no tratamento do glaucoma.

➤ **Paration:** utilizado como inseticida. Paraoxon – metabólito ativo. Os efeitos farmacológicos e as reações adversas assemelham-se aos do DFP.

Efeitos adversos do DFP e de outros inibidores organofosforados da colinesterase:

- Miose.
- Aumento das secreções brônquicas, sudorese profusa e lacrimejamento aumentado.
- Anorexia, vômitos e diarreia involuntária.
- Bradicardia.
- Fraqueza de todos os músculos esqueléticos, mas principalmente os da respiração.
- Ansiedade, confusão e convulsões, seguida de depressão vasomotora.

Toxicidade

Estimulantes Muscarínicos de Ação Direta

- **Pilorcapina e os ésteres da colina** - superdosagem - excesso muscarínico.
 - Efeitos: náuseas, vômitos, diarreia, salivação, sudorese, vasodilatação cutânea e constrição brônquica.
 - Reversão: atropina e seus congêneres.

Alcalóides Muscarínicos: (cogumelos-gênero *Inocybe*) sinais típicos de excesso muscarínico (15 – 30 min).

- Tratamento: Atropina

Inibidores da Colinesterase

- A principal fonte de intoxicação por estes agentes consiste no uso de pesticidas na agricultura e no lar.
- Excesso muscarínico: miose, salivação, sudorese, constrição brônquica, vômitos e diarreia – segue-se rapidamente o comprometimento do SNC, acompanhado de efeitos nicotínicos periféricos – bloqueio NM despolarizante.
- Tratamento: manutenção dos sinais vitais, descontaminação para impedir qualquer absorção posterior, administração de atropina para controlar os sinais de excesso muscarínico.