

Terça-feira, 24 de outubro de 2006.

Profa. Nazaré.

Simpatomiméticos.

Os simpatomiméticos são simples, mas apresentam usos bastante extensos possuindo aplicações no pronto atendimento, na UTI e em emergências e ambulatórios.

Exemplos característicos: Noradrenalina e Adrenalina.

A partir destas drogas, protótipos do grupo, as outras foram sintetizadas porque é importante imitar determinadas regiões para que haja encaixe com o receptor.

A NE e a adrenalina são drogas limitadas uma vez que só podem ser administradas pela via parenteral já que o suco gástrico as degrada. Para eliminar essa limitação, a indústria farmacêutica realizou modificações na NE e na adrenalina e produziu drogas com biodisponibilidade oral como:

- Fenilefrina, salbutamol, fenoterol: possuem meia vida curta e, desse modo, a administração é de 4/4 h.
- Formoterol: com meia vida maior, o que permite a administração de somente duas doses diárias.

Como essas drogas foram construídas? A NE e a adrenalina tiveram suas estruturas químicas alteradas para que ganhassem biodisponibilidade oral mantendo os mesmos efeitos. Ou seja, realizaram-se mudanças na farmacocinética dos protótipos.

Dependendo da situação não há necessidade de todos os efeitos do simpático

A NE e a adrenalina promovem todos os efeitos simpáticos.

➤ **O tratamento da asma envolve simpatomiméticos.**

No Brasil, ainda é comum o uso de adrenalina em pacientes que chegam no PA com quadros de asma grave. Ela promove relaxamento do músculo liso bronquiolar por meio da atuação em receptores beta-2. Nestes casos, além de ter uma broncodilatação o paciente vai apresentar taquicardia e aumento de PA. Considerando que esses efeitos são indesejáveis, a indústria manipulou as drogas e deu origem ao **salbutamol e fenoterol e formoterol que são agonistas seletivos beta-2.**

➤ **Fenilefrina é um agonista alfa-1 seletivo** administrado por via oral para produzir aumento de PA uma vez que estes receptores encontram-se no vaso.

➤ **Isoproterenol é um agonista beta** (age tanto em beta-1 quanto em beta-2).

➤ **Ritodrina é seletiva para receptores beta no útero.**

➤ **Nafazolina é um agonista alfa-1 seletivo** utilizado como descongestionante nasal.

Assim

➤ **Adrenalina e noradrenalina:** agonistas inespecíficos dos receptores adrenérgicos.

➤ **Dopamina:** precursora da NE que age nos receptores adrenérgicos. Ela é utilizada mais pelos efeitos beta-adrenérgicos. Possui uso importante no choque, constituindo alternativa à NE por ser mais cardíaca. Durante muito tempo acreditou-se que a Dopamina era mais eficaz do que a NE no tratamento do choque por este motivo, mas hoje em dia a NE voltou a ser utilizada em grande intensidade.

➤ **Dobutamina:** também utilizada mais pelos seus efeitos beta-adrenérgicos. Uso no choque.

➤ **Cocaína:** a overdose por esta droga pode promover uma crise hipertensiva. Nestes casos, o paciente chega ao PS com midríase e marcas de venopunção recente podem ser indicativas da ocorrência da overdose.

➤ **Anfetaminas** são simpatomiméticos.

Essas drogas acima são utilizadas pelos seus efeitos periféricos.

➤ **Efedrina:** utilizada como descongestionante nasal, é um simpatomimético com efeito central importante.

Os simpatomiméticos são agonistas diretos ou indiretos dos receptores adrenérgicos

Considerando que o principal mecanismo de redução do efeito da NE é a sua recaptação, a inibição desta contribui para aumentar as ações do neurotransmissor.

Agonistas indiretos: a cocaína e os antidepressivos tricíclicos diminuem a recaptação da NE e permitem que ela atue mais nos receptores.

Agonistas diretos: os demais que agem estimulando os receptores.

É importante mencionar que a efedrina se liga ao receptor, mas também estimula a liberação de NE de seus terminais, ou seja, é um agonista direto e indireto.

Classificações

- Agonistas diretos x indiretos
- Quanto à seletividade

Efeitos Fisiológicos utilizados na clínica

- Midríase: para realização do exame de fundo de olho.
- Broncodilatação: para tratamento de asma.
- Vasos: nestes locais encontram-se receptores alfa-1 (vasoconstrição) e beta-2 (vasodilatação). A adrenalina tem afinidade um pouco maior por beta-2 e, desse modo, sua resposta sobre a pressão arterial é mais afetada pela ação neste receptor. A NE tem menos afinidade pelo receptor beta-2 e, assim, sua resposta é mais afetada pela ação no receptor alfa-1. Ou seja, a NE é mais indicada para promover aumento de PA. Entretanto, em casos de choque cardiogênico por infarto, prefere-se a adrenalina que age em beta-2 das coronárias e promove vasodilatação.
- Coração: o principal receptor deste órgão é o beta-1 que quando estimulado promove taquicardia, aumento de cronotropismo, inotropismo, dromotropismo e lusotropismo.
- Útero: os simpatomiméticos possuem uso bem restrito para retardar o trabalho de parto. Eles agem em receptores beta-2 do útero e promovem relaxamento da musculatura. Utiliza-se Ritodrina que pode, eventualmente, ser substituída pelo isoproterenol (que promove taquicardia).

Usos clínicos

- Utiliza fenilefrina para gerar midríase (uso na oftamologia).
- Asma é um processo inflamatório que leva à dispnéia pela contração do músculo liso bronquiolar. Nesta condição há aumento de citocinas circulantes e também da produção de muco. Utilizam-se agonistas beta-2 adrenérgicos que promovem broncodilatação e tratam o sintoma. Para tratar a asma usam-se corticóides (imunossuppressores) e a melhor forma de administrar é a via inalatória que permite aplicação de dose infinitamente menor o que gera menos efeitos colaterais. É uma via tópica uma vez que a droga cai diretamente no pulmão. Hoje existem formulações associando corticóide a um broncodilatador. Na crise asmática a droga de escolha é o broncodilatador inalatório, mas se for uma situação muito grave pode-se administrar adrenalina.
- Pelos efeitos vasculares e cardíacos, como o aumento da RPT e da PA, os simpatomiméticos são utilizados nas situações de hipotensão. Não são utilizados em hipotensão por hemorragias já que podem promover lesão de órgão alvo porque o sistema adrenérgico já está no máximo. Nestes casos, realiza-se primeiro a reposição de volume.
- Em situações de choque cardiogênico (infarto, ICC grave): nestas circunstâncias, o coração parou ou está quase parando. Sempre se usou NE, mas por um período a Dopamina e Dobutamina foram consideradas mais superiores. A última tem um efeito preferencialmente em beta-1, aumentando a contratilidade sem aumentar muito a frequência cardíaca (efeito dose/dependente). A dopamina altera a FC e a força de contração e sua vantagem é a ação no rim, onde promove vasodilatação via receptores dopaminérgicos. Isto é importante porque nestes casos o paciente está com perfusão de órgãos prejudicada, ou seja, a dopamina evita a vasoconstrição de outros leitos que não o cardíaco (o que não ocorre com a adrenalina). Hoje, a literatura não mostra grandes diferenças entre estes grupos de drogas e há uma tendência de se voltar à adrenalina pelo seu efeito preferencial em beta-2, o que promove relaxamento das coronárias.
- Choque anafilático: a droga de escolha é a adrenalina porque ela age promove todas as ações simpáticas: reverte a broncoconstrição, a vasodilatação e a bradicardia. A adrenalina reverte muito dos efeitos da histamina (antagonista fisiológico – contraposição de efeitos agindo em receptores diferentes). Administra-se também um corticóide a fim de se reduzir a atividade do sistema imune. E um anti-histamínico que bloqueia os receptores da histamina.

➤ Agonistas seletivos alfa-1 (fenilefrina, nafazolina): descongestionantes nasais. Na congestão nasal, citocinas promovem vasodilatação e edema na mucosa. Essas drogas geram vasoconstrição e diminuem, assim, o edema. O uso continuado faz com que a vasodilatação que vem subsequente ao término do efeito da droga seja cada vez maior (efeito rebote).

Efeitos colaterais

➤ Drogas alfa-1 seletivas: drogas OTC (de venda livre) como descongestionantes podem cair na circulação, dar efeitos sistêmicos e aumentar a PA. Assim, deve-se evitar a automedicação, especialmente em pacientes de risco uma vez que essas drogas podem precipitar AVC e infarto pelo aumento da PA que ocasionam.

➤ Dependendo da dose, o paciente pode infartar utilizando drogas para asma: apesar de serem beta-2 seletivas, a seletiva das drogas desaparece se a dose for muito grande e, assim, elas podem agir diretamente em beta-1 e causar taquicardia (efeito direto). Também agem no vaso e diminuem a PA do paciente, que reflexamente passa a apresentar taquicardia (efeito indireto). O paciente manifesta palpitação, arritmia e infarto. Pacientes que fazem uso de medicamentos para asma (beta-2 seletivos) apresentam inicialmente uma palpitação, mas depois com a dessensibilização do receptor e com uso continuado, o efeito desaparece.

➤ Efeitos centrais: somente para efedrina e cocaína. Causam irritabilidade e insônia. Apesar de as outras drogas não possuírem efeitos centrais, crianças são muito sensíveis e podem apresentar sonolência.