

Terça-feira, 7 de novembro de 2006.

Prof. Fernando

Bloqueadores e estimulantes ganglionares

O SNA controla funções autonômicas como o funcionamento do coração, do pulmão (uma vez que diafragma é um m. atípico – esquelético, mas que funciona automaticamente), da bexiga, do TGI, etc.

Daí, uma série de drogas utilizadas na clínica interferirem com o SNA.

1. Estimulantes ganglionares com especificidade em receptores colinérgicos nicotínicos

- Incluem dimetilfenilpiperazina (DMPP) e trimetilamônio (TMA).
- São drogas experimentais que não possuem aplicações clínicas. Essas substâncias estimulam o gânglio e geram um potencial pós-sináptico excitatório semelhante à ACh. A despolarização da célula subsequente ocorre pela entrada do íon sódio e a repolarização se dá pela saída de potássio. A condutância do potássio é um pouco mais lenta do que a do sódio. No final desse processo, íons cálcio entram na célula e promovem excitação dos neurotransmissores.
- Tanto o gânglio simpático quanto o parassimpático são estimulados pela ACh por meio de receptores nicotínicos.
- Na fibra terminal parassimpática ocorre liberação de ACh que promove estimulação em m. liso, glândulas, etc.
- Apesar de não possuir emprego clínico, a partir da década de 30 essas drogas auxiliaram na criação dos fundamentos do SNA e depois do SNC.

2. Bloqueadores dos receptores nicotínicos ganglionares (via primária)

Dividem-se em dois subgrupos:

- A) Primeiro grupo inclui drogas que inicialmente estimulam o gânglio por ação semelhante à ACh e posteriormente produzem despolarização persistente. Ex. nicotina, lobelina e ACh em altas concentrações.
- B) Segundo grupo, composto por fármacos que não promovem a estimulação prévia do gânglio autonômico e não alteram o potencial de membrana. Ex. pentolínio, trimetafan e hexametônio. Os dois últimos eram utilizados no tratamento da hipertensão. O hexametônio possui 6 carbonos e 2 cabeças nitrogenadas fazendo com que se encaixe muito bem no receptor. Constituem bloqueadores clássicos porque possuem afinidade pelo receptor, mas não despolarizam o neurônio. São os clássicos antagonistas farmacológicos, ou seja, possuem afinidade, mas não atividade.

OBS: lembrem-se de que o receptor da placa motora do m. esquelético também é nicotínico e possui uma dimensão maior do que o receptor nicotínico ganglionar.

Transmissão ganglionar (não é importante)

- A) Via primária: a ativação da via primária pela ACh provoca a geração de um potencial de ação devido à ativação de receptores nicotínicos com a entrada rápida do íon sódio.
- B) Via secundária: incluem PPSE lento, o PPSE lento tardio e o PPSI. A via secundária apenas amplifica ou reduz o sinal primário sendo uma via modulatória.
- C) PPSE lento é gerado pela ação de ACh em receptores M1 sendo bloqueado pela atropina. Potencial relacionado à redução da condutância ao íon potássio.
- D) PPSI é gerado por catecolaminas (dopamina e noradrenalina). Antagonizados por alfa-bloqueadores e atropina. ACh liberada estimula receptor M1 de interneurônio que libera catecolaminas. Hiperpolarização devido à elevação da condutância aos íons potássio e cloreto.

Efeitos dos bloqueadores ganglionares sobre os sistemas fisiológicos

A primeira pergunta a se fazer é que tônus prepondera sobre o sistema (parassimpático ou simpático)? O efeito do bloqueador ganglionar será antagonista ao tônus que naturalmente mais afeta o sistema.

Ordinariamente, existe um equilíbrio entre os dois tônus, entretanto alguns órgãos possuem predomínio de um ou de outro.

TP = Tônus predominante.

EF = Efeito resultante do bloqueio ganglionar.

1. TGI e TU

TP = Parassimpático.

EF = Redução do tônus, da motilidade e das secreções. Pode conduzir à constipação e à retenção urinária.

2. Coração e vasculatura**Coração**

TP = Parassimpático.

EF = Taquicardia.

À medida que o indivíduo envelhece, a influência simpática aumenta.

Vasculatura

TP = Simpático.

EF = Vasodilatação, aumento do fluxo e hipotensão ortostática.

São motivos importantes que justificam a remoção dessas drogas do mercado para tratamento da hipertensão.

3. Função sexual

TP = Simpático e parassimpático.

EF = Inibição da ereção e da ejaculação, ou seja, impotência sexual.

Outro motivo que contribuiu para não adoção dessas drogas no tratamento da hipertensão.

4. Aparelho ocular

TP = Parassimpático.

EF = Midríase e ciclopegia.

5. Glândulas salivares

TP = Simpático (responsável pela saliva mais densa) e parassimpático (responsável pela saliva mais fluida). **EF**

= Inibição da salivação e xerostomia.

OBS: o bloqueio ganglionar também conduz à inibição da sudorese.

Classificação dos bloqueadores neuromusculares

Os receptores nicotínicos da placa motora, como dito anteriormente, são espacialmente maiores do que aqueles presentes nos gânglios.

Os bloqueadores neuromusculares são utilizados em todos os procedimentos cirúrgicos porque o relaxamento que induzem evita cortes desnecessários.

São de dois tipos:

A) Competitivos ou não-despolarizantes

➤ Compostos nitrogênio-quarternário volumosos.

➤ **Exs. Tubocurarina (curare), beta-eritroidina** (discretos efeitos centrais por atravessar a barreira hematoencefálica), galamina, pancurônio, alcurônio e atracurônio. Os curônios são muito utilizados hoje em dia.

➤ **Mecanismo de ação:** ligam-se aos receptores nicotínicos da placa motora e promovem bloqueio competitivo. Este bloqueio pode ser revertido por meio da administração de anticolinesterásicos como a neostigmina (que apresenta nitrogênio quaternário e não atravessa a barreira encefálica) e a fisostigmina (que apresenta nitrogênio terciário e ultrapassa a barreira hematoencefálica).

B) Não-competitivos ou despolarizantes

➤ Compostos nitrogênio-quarternário planos.

➤ **Exs.** Decametônio e suxametônio.

➤ **Mecanismo de ação:** promovem despolarização persistente da placa motora. Funcionam como um obstáculo, fazendo obstrução à atividade normal do motoneurônio.

➤ Para que um músculo paralise, 70-80% das placas motoras devem estar bloqueadas.

➤ Se o decametônio não tiver bloqueado totalmente as placas motoras, a administração de anticolinesterásicos pode agravar a paralisia.

➤ Ou seja, anticolinesterásicos podem acentuar a paralisia gerada por bloqueadores não-competitivos. Isso porque a ACh pode despolarizar outras placas motoras (que estavam em repouso) e acentuar a despolarização persistente.

BMN despolarizantes (ex. decametônio)

A ação dos BMN é desorganizada e se dá na seguinte ordem:

- Fasciculação muscular transitória.
- Inicialmente, músculos longos e lentos do pescoço, abdômen, troncos e membros: não se sabe o porquê disso.
- Posteriormente, mm. pequenos e rápidos dos olhos, face, orofaringe e mãos (mm. complexos).
- Finalmente, mm. intercostais e diafragma: são os últimos a paralisarem (fato importantíssimo porque evita parada respiratória).
- Reversão dos efeitos na ordem inversa: isso também é positivo porque a primeira musculatura que se recupera é a respiratória.

BMN competitivos ou clássicos (ex. d-tubocurarina)

A seqüência característica da paralisia e recuperação que essas drogas efetuam é a seguinte:

- Não ocorre a fasciculação inicial porque não há despolarização.
- Inicialmente: músculos pequenos e rápidos dos olhos, face, orofaringe e mãos.
- Posteriormente: músculos longos e lentos do pescoço, abdômen, tronco e membros.
- Finalmente, músculos intercostais e diafragma.
- Reversão dos efeitos na ordem inversa.

Outros efeitos do BMN (não caem em prova)

1. **Tubocurarina:** bloqueio autonômico com queda de PA e taquicardia. Liberação de histamina (com hipotensão, broncoespasmo, elevação da secreção salivar e brônquica), ou seja, pode conduzir a um choque anafilático.
2. **Galamina:** efeito vagolítico com taquicardia sinusal. Ocasionalmente, arritmias e hipotensão.
3. **Eritroidina:** única que atravessa a barreira hematoencefálica e pode produzir efeito excitatório central.
4. **Fazidium:** estimulação ganglionar simpática com taquicardia e elevação da PA.
5. **Pancurônio:** estimulação ganglionar simpática com taquicardia e elevação da PA. Geralmente esse efeito não possui conseqüências na condução da cirurgia e por isso são muito utilizados.
6. **Suxametônio e decametônio:** apresentam menor efeito autonômico e promovem estimulação ganglionar simpática ou parassimpática.