

Farmacologia do SNA parassimpático I

Soraia K P Costa

skcosta@usp.br - Sala 326 - ICB-I/USP

Objetivos da aula

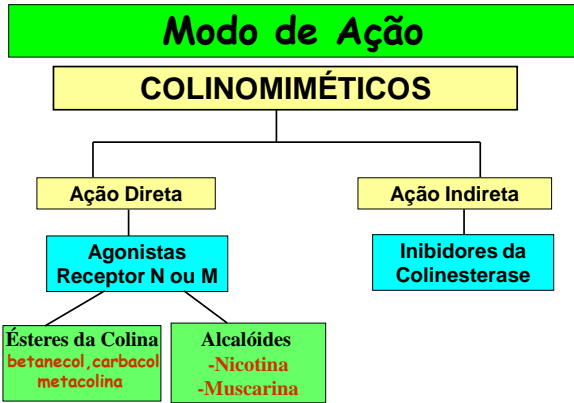
1. Casos clínicos
2. Introdução/Revisão - Estimulantes de receptores e Inibidores Colinesterase
 - Função, receptores, síntese e metabolismo neurotransmissor
3. Farmacologia dos agonistas Colinérgicos
 - Agonistas Direto e Indireto
 - Farmacocinética, Farmacodinâmica
 - Usos clínicos, Efeitos adversos

CASOS CLÍNICOS

1. Um paciente desenvolveu glaucoma, que é refratária à terapia não colinérgica. O médico opta por prescrever colírio contendo pilocarpina, mas está preocupado sobre a possibilidade do paciente se auto-medicar com o colírio. Qual dos sinais característicos apontaria uma super-dosagem de pilocarpina: Aumento OU Queda a frequência cardíaca?
2. Sr Jota, agricultor de 43 anos de idade, foi levado a uma emergência por seu amigo, pois não estava conseguindo trabalhar na colheita, queixava-se de visão turva e lacrimejante e tampouco estava conseguindo falar ou deglutir. Seu amigo relatou ao médico no PS, que Jota chegou bem ao trabalho, mas evoluiu para esse quadro após 3 - 4 h, reclamando do cheiro de enxofre no campo aspergido pouco antes da chegada do Jota.
 - a) Qual o possível agente ele entrou em contato?
 - b) Qual a terapia recomendada?

Subtipos de Receptores N e M

	NICOTÍNICO	MUSCARÍNICO	
Nn	Gânglio Auton. Medula adrenal	M1 (Gq), (IP₃-DAG) neural	SNC, gânglios autonômicos, term nerv pré-sinap
Nm	Placa terminal/JNM	M2 (Gi) (-AMPe) cardíaco	Músculo cardíaco, músculo liso, TGI, SNC, gânglios
	Nn # Nm	M3 (Gq) (ML/gland)	Músculo liso, endotélio, Glândulas exócrinas , SNC
		M4	SNC, gânglios auton.
		M5	SNC??



**Ésteres da Colina
Mecanismo de Ação**

- ❖ Muscarínicos (via segundos mensageiros)
- ❖ Nicotínicos (via influxo de íons Na⁺)

Eventos celulares variados ocorrem nos diferentes receptores em diferentes órgãos/estruturas:

Principais Funções do SNA Parassimpático

- Favorece a conservação de energia
- Reduz a frequência cardíaca
- Promove secreção glandular
- Protege a retina do excesso de luz
- Promove o esvaziamento de cavidades
- Favorece descanso e reparação
- Antagoniza fisiologicamente o SNA Simpático

Modo de Ação - Colinomiméticos

Sistema Nervoso
Autônomo
(eferente)

Parassimpático

Predomina principalmente durante *respostas passivas* *saciedade, repouso* (*relaxamento*), *digestão*



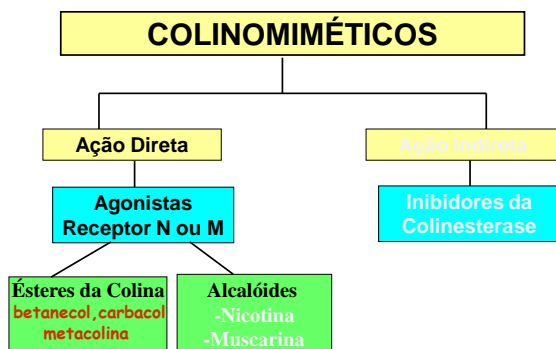
Farmacologia do SNA parassimpático I

Soraia K P Costa

skcosta@usp.br - Sala 326 - ICB-I/USP

Objetivos da aula

1. Casos clínicos
2. Introdução/Revisão - Estimulantes de receptores e Inibidores Colinesterase
 - Função, receptores, síntese e metabolismo neurotransmissor
3. Farmacologia dos agonistas Colinérgicos
 - Agonistas Direto e Indireto
 - Farmacocinética, Farmacodinâmica
 - Usos clínicos, Efeitos adversos



Ésteres da Colina Relação Estrutura-Atividade

1. Acetilcolina
CC(=O)OCC[N+](C)(C)C
2. Acetil-β-metilcolina (Metacolina)
CC(=O)OCC[N+](C)C
metila (> seletividade)
3. Betanecol
NC(=O)OCC[N+](C)C
4. Carbacol = metacolina *sem* CH₃)

Ésteres da Colina Propriedades



Éster Colina	Hidrólise AChE	Ação Muscarínica	Ação Nicotínica
Ach	++++	+++	+++
Metacolina	+	++++	não
Carbacol	negligenciável	++	+++
Betanecol	negligenciável	++	não

Alcalóides Colinomiméticos

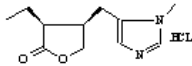
- Muscarina
 - Pilocarpina
 - Lobelina
- } **Natural**

-Nicotina (Estimulante ganglionar)

-Análogos sintéticos (Oxotremorina)

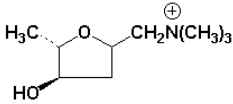
Alcaloides

Relação Estrutura-Atividade



FORMULA: $C_{11}H_{17}N_2O_2$
MOL. WEIGHT: 244,72
CAS: [54-71-7]

Pilocarpina - Jaborandi (*pilocarpus sp*)



Muscarina (*Amanita muscaria*)

Ésteres da Colina

Farmacocinética

❖ Pouco e mal distribuídos no SNC

- ❖ < absorção e menos ativos VO
- ❖ Hidrólise no TGI
- ❖ Variabilidade à colinesterase (ACh>Metacolina>Betanecol)
- ❖ Excreção renal

Alcaloides

Farmacocinética

❖ Bem distribuídos no SNC

- ❖ Absorção e atividade VO
- ❖ > distribuição SNC
- ❖ Resistentes à colinesterase
- ❖ Excreção, ppe, renal (urina ácida acelera a excreção)

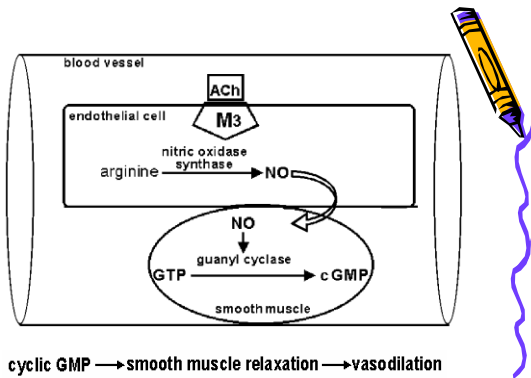
Farmacologia do SNA parassimpático I

Soraia K P Costa
skcosta@usp.br - Sala 326 - ICB-I/USP

Objetivos da aula

1. Casos clínicos
2. Histórico - Estimulantes de receptores e Inibidores Colinesterase
3. Revisão
 - Função, receptores, síntese e metabolismo neurotransmissor
3. Farmacologia dos agonistas Colinérgicos (Colinomiméticos)
 - Ação direta
 - Farmacocinética
 - Farmacodinâmica (Mecanismo de Ação)
 - Usos clínicos, Efeitos adversos

Vasodilatação - VIA NO



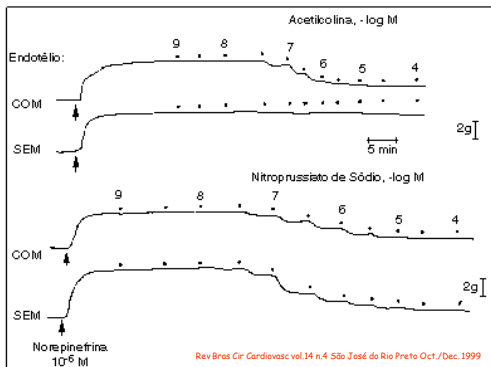
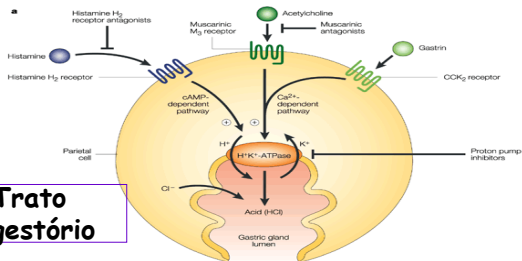
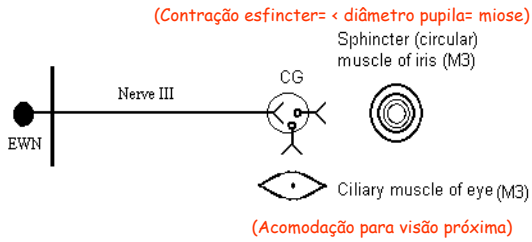
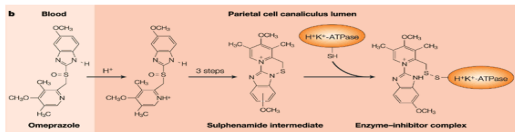


Fig. 3 - Relaxamentos dependentes do endotélio (acetilcolina) e independente de endotélio (nitroprussiato de sódio) de artérias mamárias internas caninas (traçado original). Suspenderam-se os segmentos de artérias mamárias, com e sem endotélio, em "organ chambers". Após estabilização da contração produzida pela norepinefrina, utilizaram-se concentrações crescentes de acetilcolina e nitroprussiato de sódio.

Inervação Olhos



Trato Digestório



Nature Reviews | Drug Discovery

<http://www.nature.com/cei-taf/DynaPage.taf?file=/nrd/journal/v2/n2/full/nrd1010.html>

Ésteres da Colina Usos Clínicos

❖ Oftalmologia

- Cirurgia catarata (miose rápida): *Cl de ACh (Miochol)*
- Glaucoma (reduz PIO): *Carbachol (isopto cachol)*

❖ Odontologia

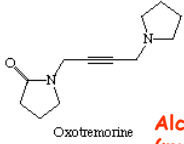
- Xerostomia: *Cevimeline (Evoxac)*

❖ TGI/Urinarío

- Pós-operatório TGI (↑ motilidade/esvaziamento gástrico)
- Retenção Urinária (*Betanechol - Urecholine*)* VO ou SC.

* resistente à ação da colinesterase

Oxotremorina



Alcalóide sintético
(muito potente no SNC)

- ✓ Efeitos muscarínicos na periferia.
- ✓ Potente ativação cortical.
- ✓ Desprovido de ação nicotínica.
- ✓ Colinesterase resistente.
- ✓ Ferramenta farmacológica importante (doença de Parkinson)

Alcalóides USOS CLÍNICOS

NICOTINA

- ✓ Nenhum
- ✓ Coadjuvante no tratamento anti-tabagismo
- ✓ Inseticida

PILOCARPINA

Odontologia:

- Xerostomia
- Síndrome de Sjogren (gl. salivares/lacrimais)

Oftalmologia:

Glaucoma (reduz PIO)

MUSCARINA

- ✓ Nenhum

Ésteres da Colina Efeitos Adversos

- ❖ Rash cutâneo
- ❖ Sudorese
- ❖ Cólicas abdominais
- ❖ Incontinência urinária
- ❖ Miose
- ❖ Hipotensão/bradicardia
- ❖ Cefaléia
- ❖ Salivação
- ❖ Acomodação visual (espasmo)
- ❖ Broncoespasmo
- ❖ Lacrimejamento

Ésteres da Colina Contra-indicação

- ❖ Hipertireoidismo (potencializa arritmias)
- ❖ Asma
- ❖ Insuficiência Coronariana (potencializa queda RVP)
- ❖ Úlcera péptica (aumenta secreção HCl)
- ❖ Obstrução mecânica da bexiga ou TGI (força o esvaziamento)



Envenenamento - Muscarina

Importância Clínica:

Elevada - efeitos intensos semelhantes aos produzidos pela estimulação de nervos colinérgicos sobre músculos liso, cardíaco e glândulas.

- *Miose, espasmos visuais (acomodação)*
- *Lacrimejamento,*
- *Bradycardia, Angustia respiratória*
- *TGI (Diarréia, cólica)*
- *Incontinência urinária (etc.).*
- *Ativação cortical*

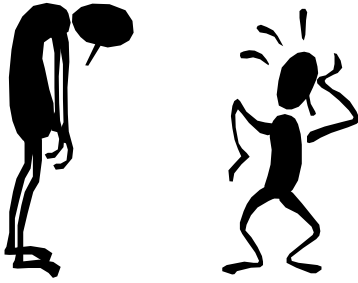
Nicotina

Mecanismo de ação/Efeitos Adversos

- ✓ Ações predominantes nos receptores Nn (S e PS)
- ✓ Taquicardia e bradicardia (efeito S e PS alternado)
- ✓ Aumento da PA (hipertensão)
- ✓ Diarréia, diurese
- ✓ Excitação e bloqueio da condução nervosa
- ✓ Efeitos SNC:
tremores, vômitos, estimulação do centro respiratório, convulsões, coma e morte.



15 minutos - Intervalo

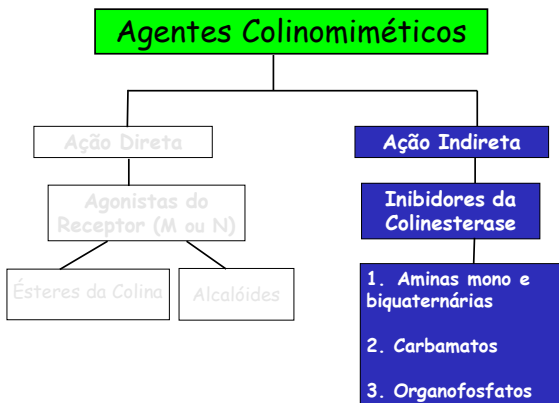


Farmacologia do SNA parassimpático I

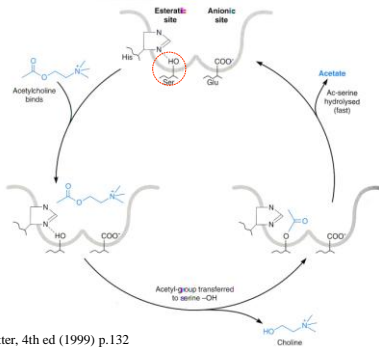
Soraia K P Costa
skcosta@usp.br - Sala 326 - ICB-I/USP

Objetivos da aula

- 1. Casos clínicos
- 2. Histórico - Estimulantes de receptores e Inibidores Colinesterase
- 3. Revisão
 - Função, receptores, síntese e metabolismo neurotransmissor
- 3. Farmacologia dos agonistas Colinérgicos (Colinomiméticos)
 - **Ação INdireta**
 - Farmacocinética
 - Farmacodinâmica (Mecanismo de Ação)
 - Usos clínicos, Efeitos adversos

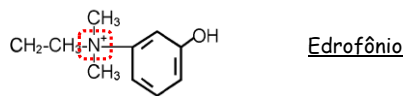


ACETILCOLINESTERASE: estrutura e mecanismo de catálise



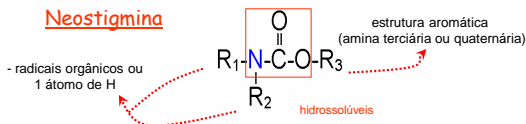
Rang, Dale and Ritter, 4th ed (1999) p.132

1. Aminas mono e biquaternárias (reversíveis)



- **Mecanismo de ação:** a carga positiva desses compostos liga-se de forma competitiva simples ao sítio aniônico da AChE, impedindo a ligação da ACh.
- **Tempo da reação:** segundos/minutos

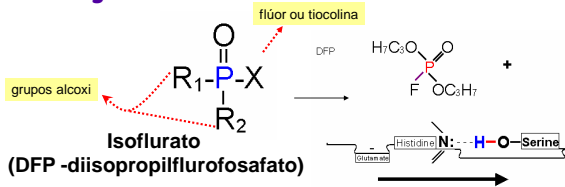
2. Carbamatos (reversíveis)



- **Mecanismo de ação:** são hidrolisados pela AChE de modo semelhante à ACh (ligação não covalente). Atua como falso substrato ou pode atacar diretamente o sítio esterático da AChE.
- **Tempo da reação:** médio - min -1 h

Relação Estrutura-atividade:
Hidrossolúveis

3. Organofosforados



- **Mecanismo de ação:** reagem com o sítio esterático da AChE e outras enzimas com molécula de serina (**não seletivo**). São muito lipossolúveis
- **Tempo da reação**= horas/semanas (irreversível)

Ações Farmacológicas

= colinimiméticos de ação direta e outros efeitos

- **JNM**
- Contração
- **SNC**
- ativação (alerta)
- Convulsão, Coma
- Parada respiratória
- **Olho**
- miose
- **Brônquios**
- constrição

- TGI**
- > esvaziamento gástrico
- Bexiga**
- ajuda no esvaziamento
- Ap cardiovascular**
- inotropismo/cronotropismo (-)
(falência cardíaca)
- Vasos**
< efeito

USOS CLÍNICOS - INIBIDORES DA COLINESTERASE

Medicamento	Uso clínico
Aminas mono e biquaternárias	
Demecário (<i>humorsol</i>)	Glaucoma (tópico)
Amibenônio (<i>Mytelase</i>)	Miastenia grave (v.o.)
Edrofônio (<i>Tensilon</i>)	Reversão do bloqueio de NM

Medicamento	Uso clínico
Organofosfatos	
Isoflurato (<i>Floropril</i>)	Glaucoma de ângulo aberto
Ecotiofato (<i>Phospholine</i>)	Diagnóstico/tratamento esotropia acomodativa
Carbaril	Inseticida (piolhos)

USOS CLÍNICOS - INIBIDORES DA COLINESTERASE

Medicamento	Uso clínico
Carbamatos	
Neostigmina (<i>prostigmina</i>)+	+Miastenia grave, anestesia/inversão bloqueio NM, atonia de bexiga/TGI não obstrutiva
Fisostigmina (<i>Anitilrium</i>)	Intoxicação com anti-muscarínicos
Piridostigmina (<i>Mestinon</i>)+	Intoxicação com anti-depressivo tricíclico

•Efeitos Central (Mal de Alzheimer)
(Tacrina, Donepezil, Rivastigmina etc.)

SIMPÁTICO vs. PARASSIMPÁTICO

Ações opostas



midríase

miose



broncodilatação

broncoconstrição



↑ F.C.
↑ contratilidade

↓ F.C.
↓ contratilidade

Ações semelhantes ou sinérgicas

Gl. salivar

(+) secreção

(+) secreção

Órgão sexual

(+) ejeção

(+) ereção

Inervação seletiva

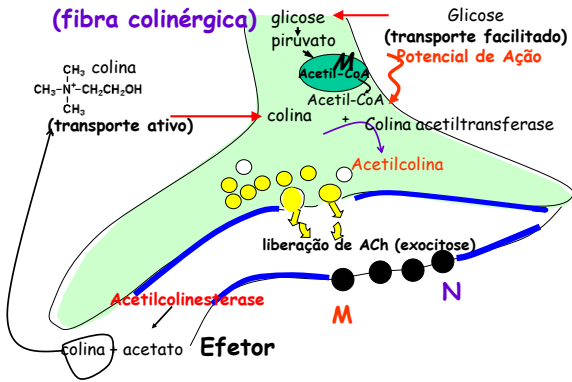


???

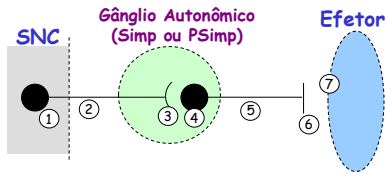
❖ Estimulantes Ganglionares

- ❖ Nicotina
- ❖ Lobelina
- ❖ Dimetilfenilpiperazínio (DMPP)

Biossíntese da ACh



Comparação Estrutural - Nervos Simpático e PS



	Simpático	Parassimpático
1. Corpo neurônio pré-ganglionar	torácico ou segmento lombar	Medula ou sacral
2. Axônio pré-ganglionar	Axônio curto	Axônio longo
3. Transmissor ganglionar	Acetilcolina	Acetilcolina
4. Receptor ganglionar	Nicotínico	Nicotínico
5. Axônio neurônio pós-ganglionar	Axônio longo	Axônio curto
6. Transmissor - Junção neuroefetora	Noradrenalina ou β adrenérgico	Acetilcolina
7. Receptor da junção neuroefetora		Muscarínico
	1:20 (neurônio pré: pós-gang)	1:1 (neurônio pré: pós-gang)
