
Farmacologia do SNA Simpático

Simpatomiméticos

Soraia K P Costa - ICB - 1 - USP

Objetivos da Aula

1. Introdução / Revisão

- Definição
- Anatomia e neurotransmissão química do SNA Simpático,
- Sinapse Adrenérgica e Metabolismo / Receptores adrenérgicos
- Principais ações adrenérgicas

2. Agonistas adrenérgicos e classes terapêuticas

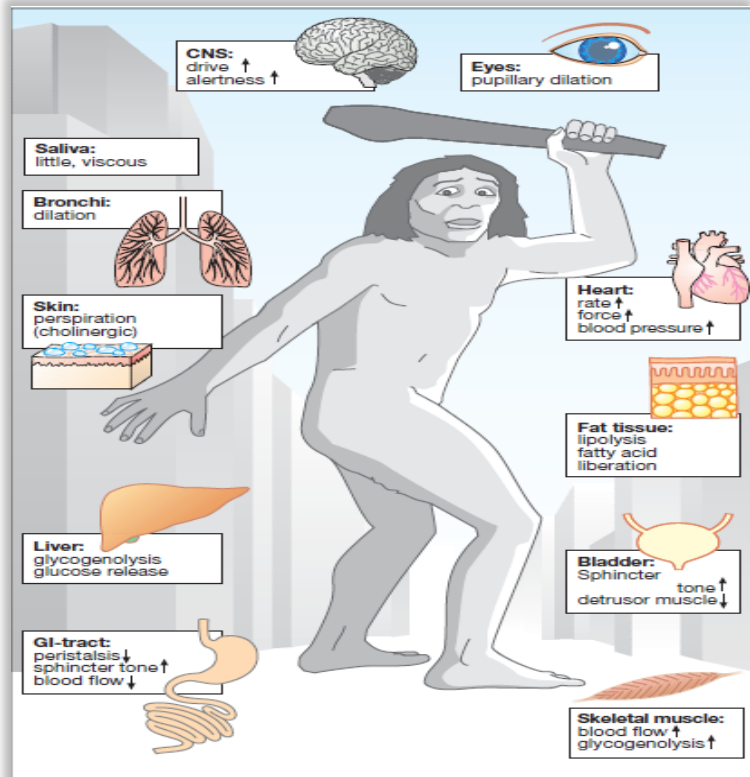
- Relação Estrutura-Atividade Simpaticomiméticos

3. Mecanismos de ação

- Ação direta
- Ação indireta
- Ação mista

4. Usos clínicos e efeitos adversos

Respostas à ativação simpática



A. Responses to sympathetic activation

Lullmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000

Predomina durante 'respostas ativas' (Luta e Fuga)

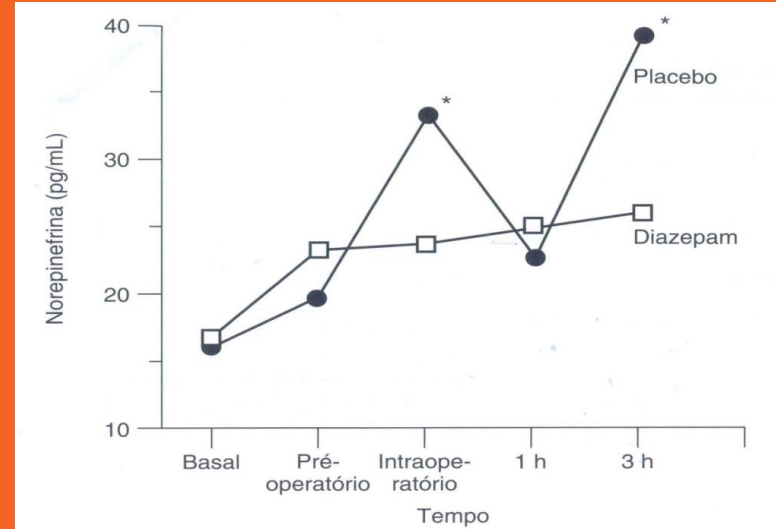
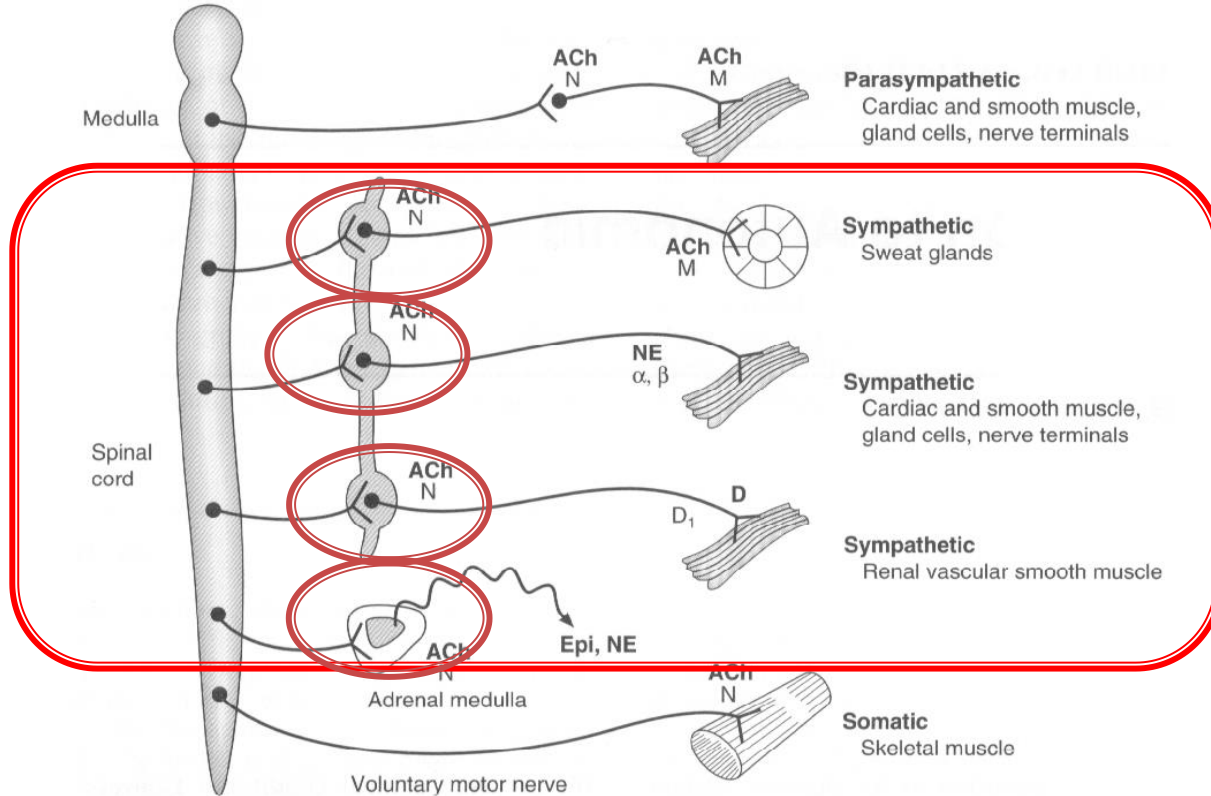
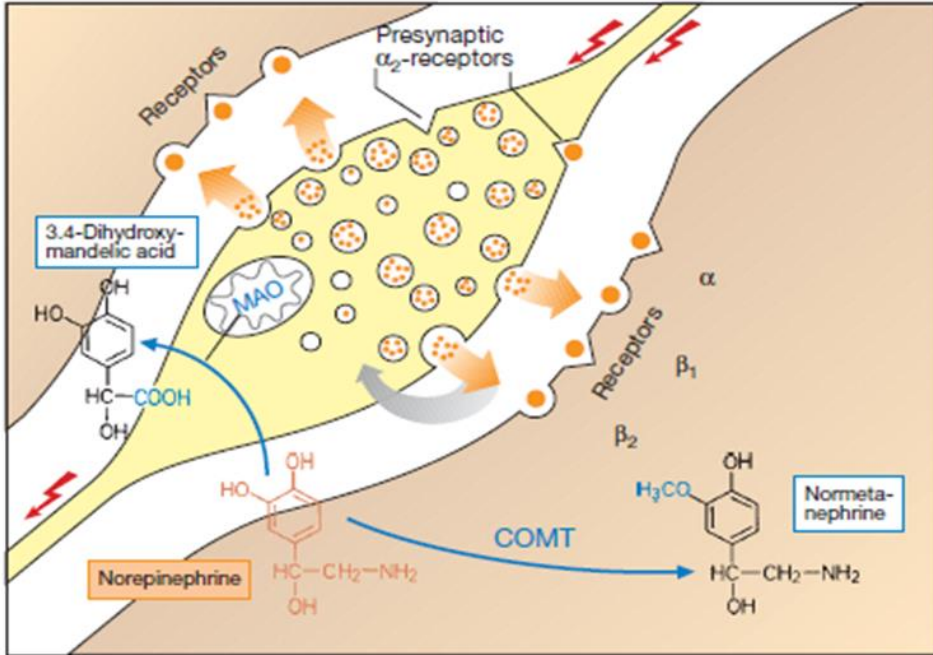
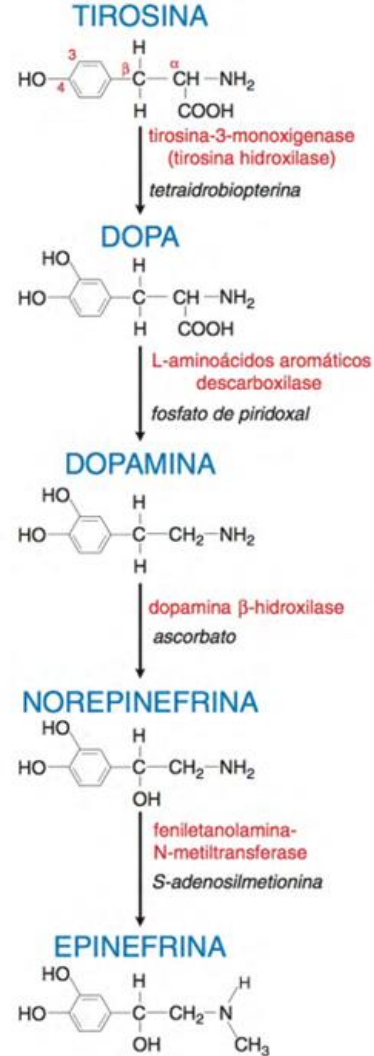


FIGURA 5-3 Resposta do sistema nervoso simpático ao estresse causado por cirurgia oral, indicada pela concentração circulante de norepinefrina. A norepinefrina plasmática foi medida uma semana antes da realização da cirurgia (basal) e, no dia da cirurgia, nos tempos indicados. Os pacientes foram selecionados ao acaso e receberam uma injeção intravenosa de placebo ou de diazepam (0,3 mg/kg), seguida da aplicação de injeções orais de lidocaína a 2% contendo epinefrina 1:100.000, antes da remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. Os pacientes tratados com placebo apresentaram aumentos significativos (*asteriscos*) dos níveis de norepinefrina no período intraoperatório e três horas após a cirurgia, enquanto os pacientes tratados com diazepam não apresentaram alterações. (Adaptado de Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP *et al.*: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma β -endorphin levels during surgery, *Clin Pharmacol Ther* 40:165-171, 1986.)

Anatomia do SN Simpático



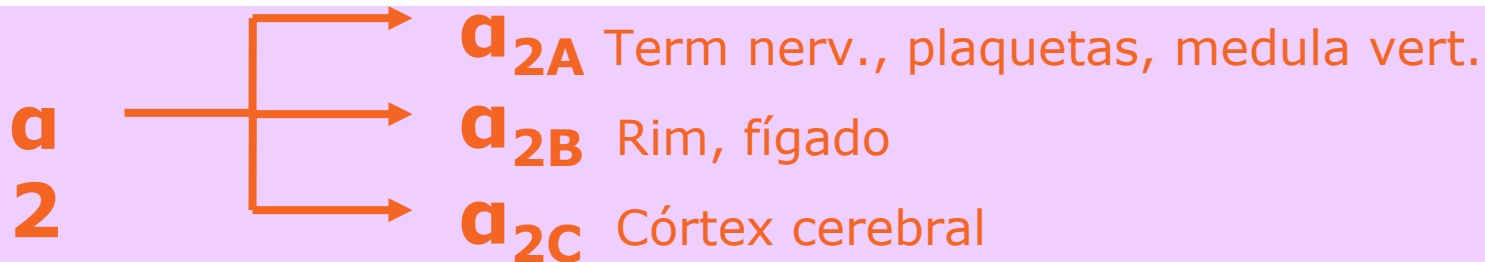
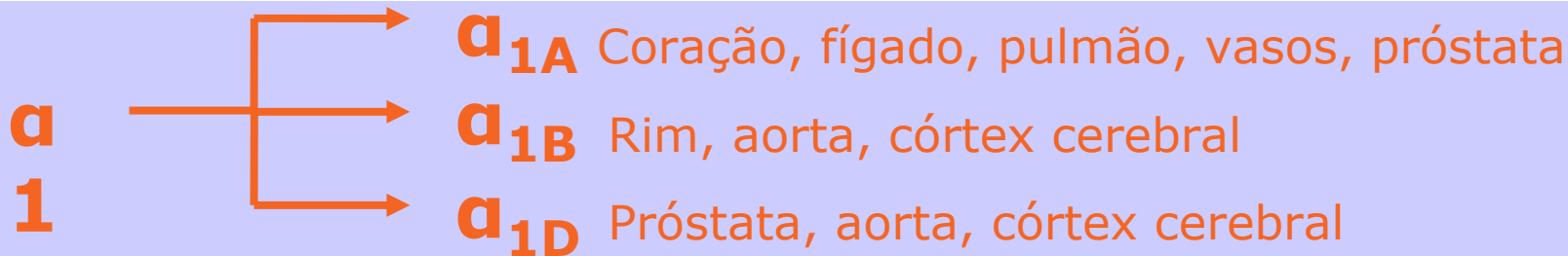
Síntese e metabolismo



B. Second neuron of sympathetic system, varicosity, norepinephrine release

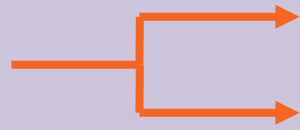
Receptores Adrenérgicos (subtipos)

Classificação anatômica → **farmacológica** →
molecular

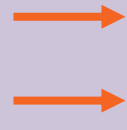


Afinidade catecolaminas vs. Receptores Adrenérgicos

Ahlquist
(1948)

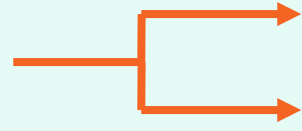


α
 β

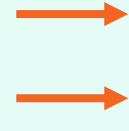


$ADR \geq NA \gg ISO$
 $ISO > ADR \geq NA$

Lands
(1967)



β_1
 β_2



$ADR = NA$
 $ADR \gg \gg \gg NA$

Emorine
(1989)

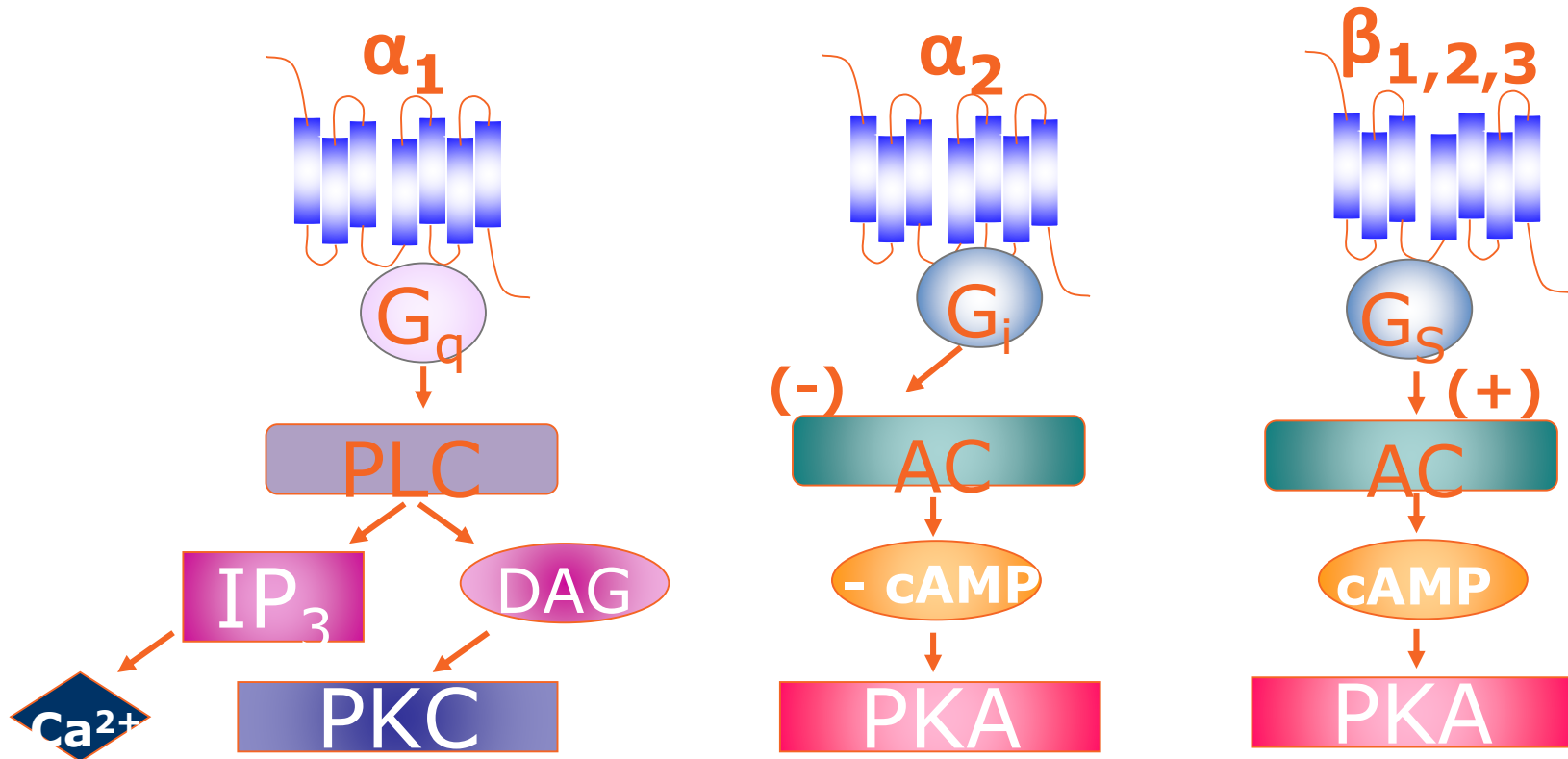


β_3



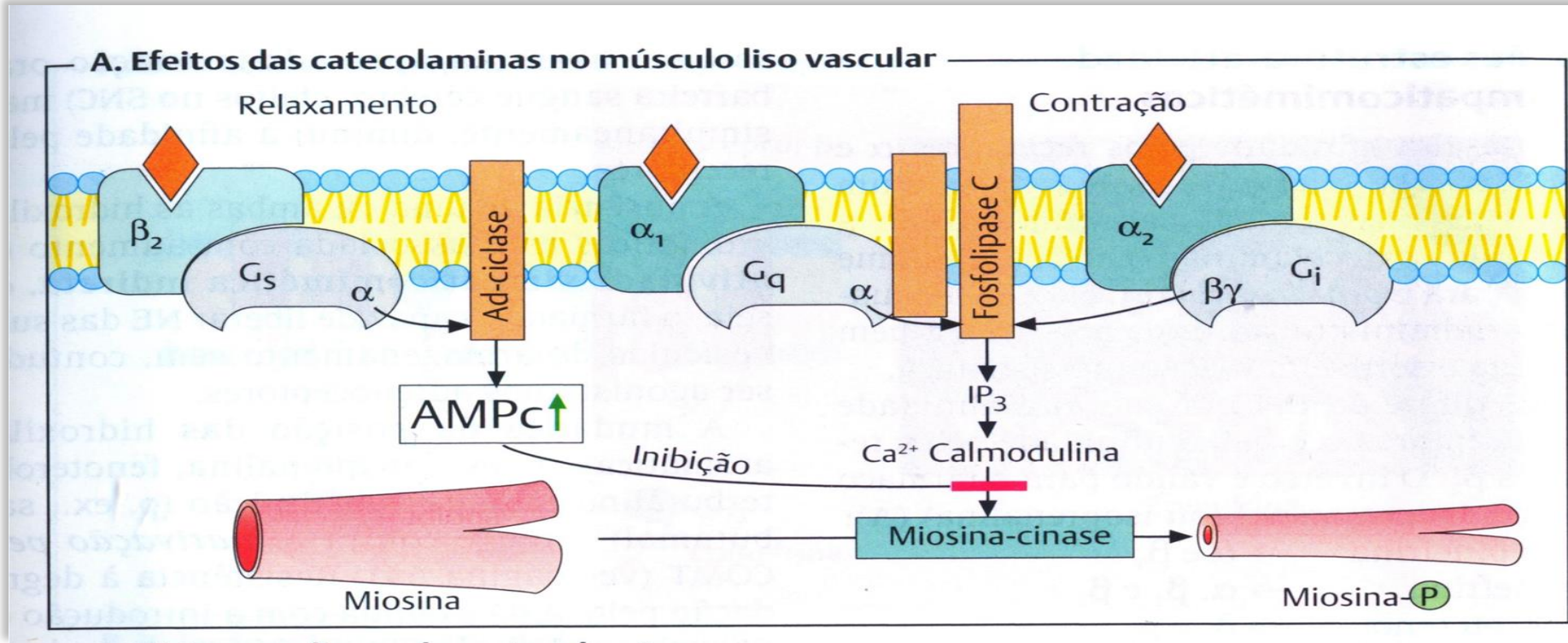
$ISO = NA > ADR$

Vias de sinalização



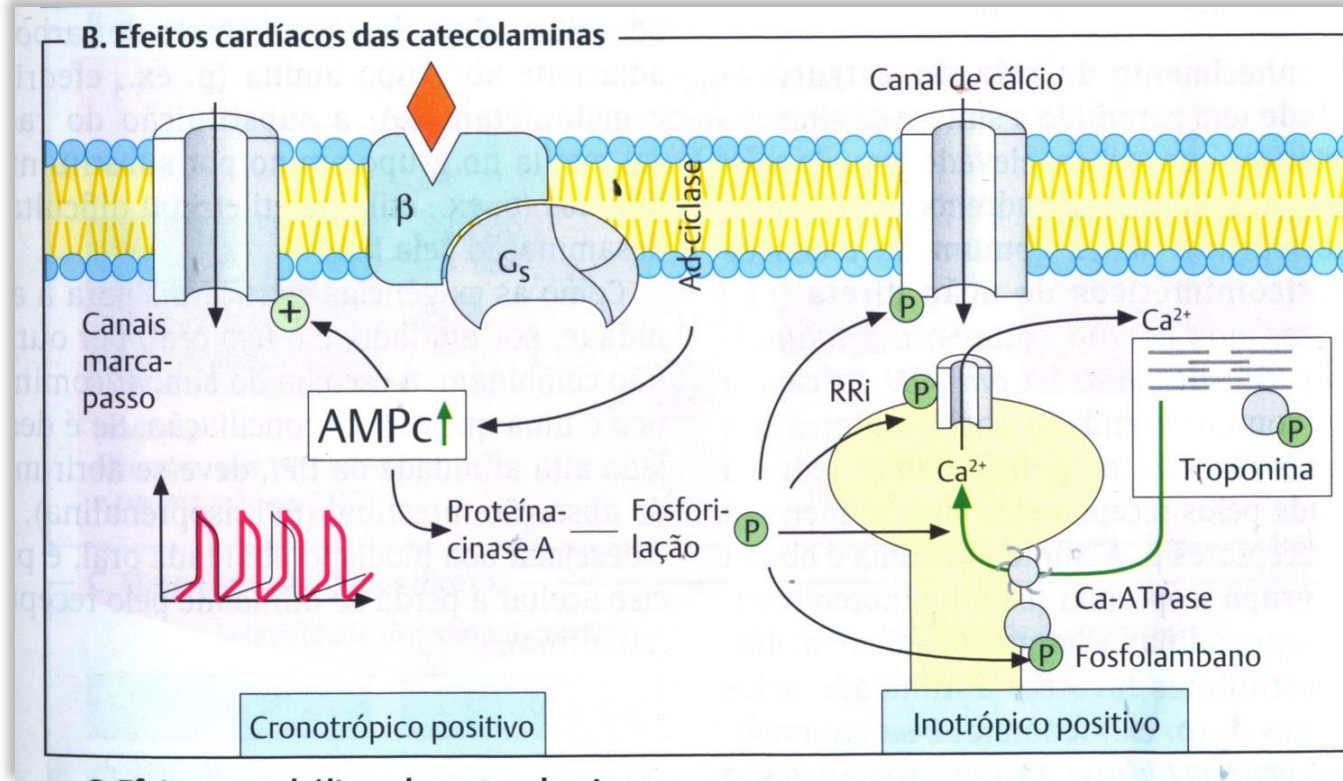
Principais ações Moleculares

MÚSCULO LISO VASCULAR



Principais ações Moleculares

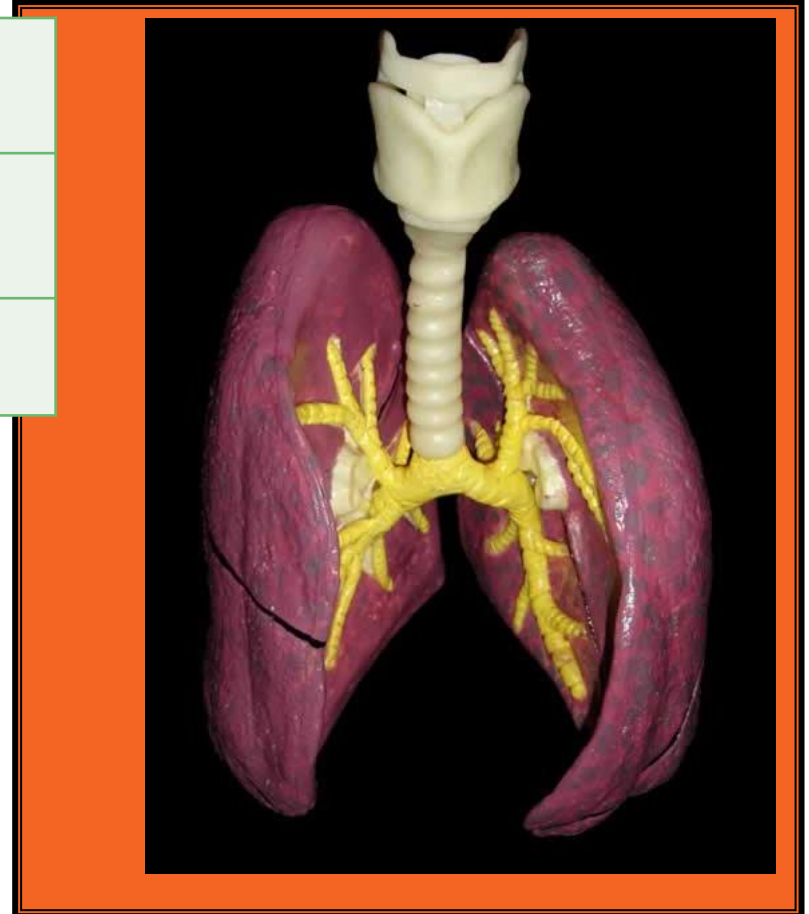
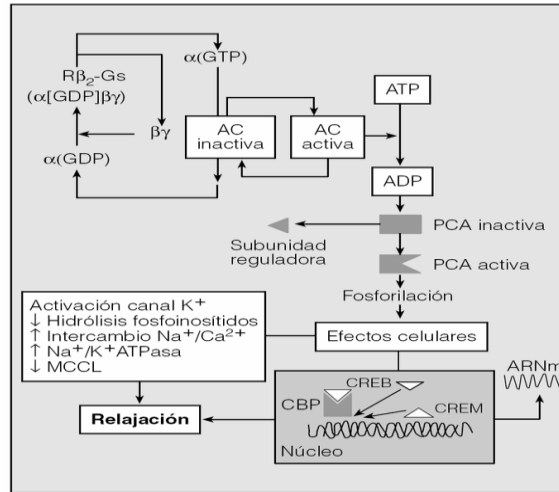
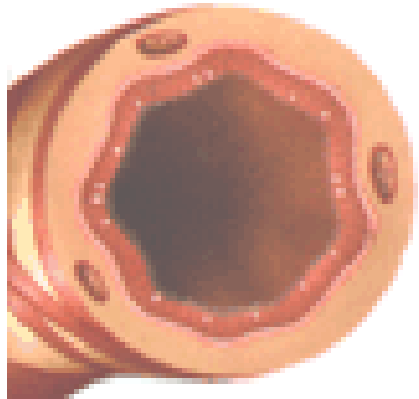
CORAÇÃO



Principais ações Moleculares

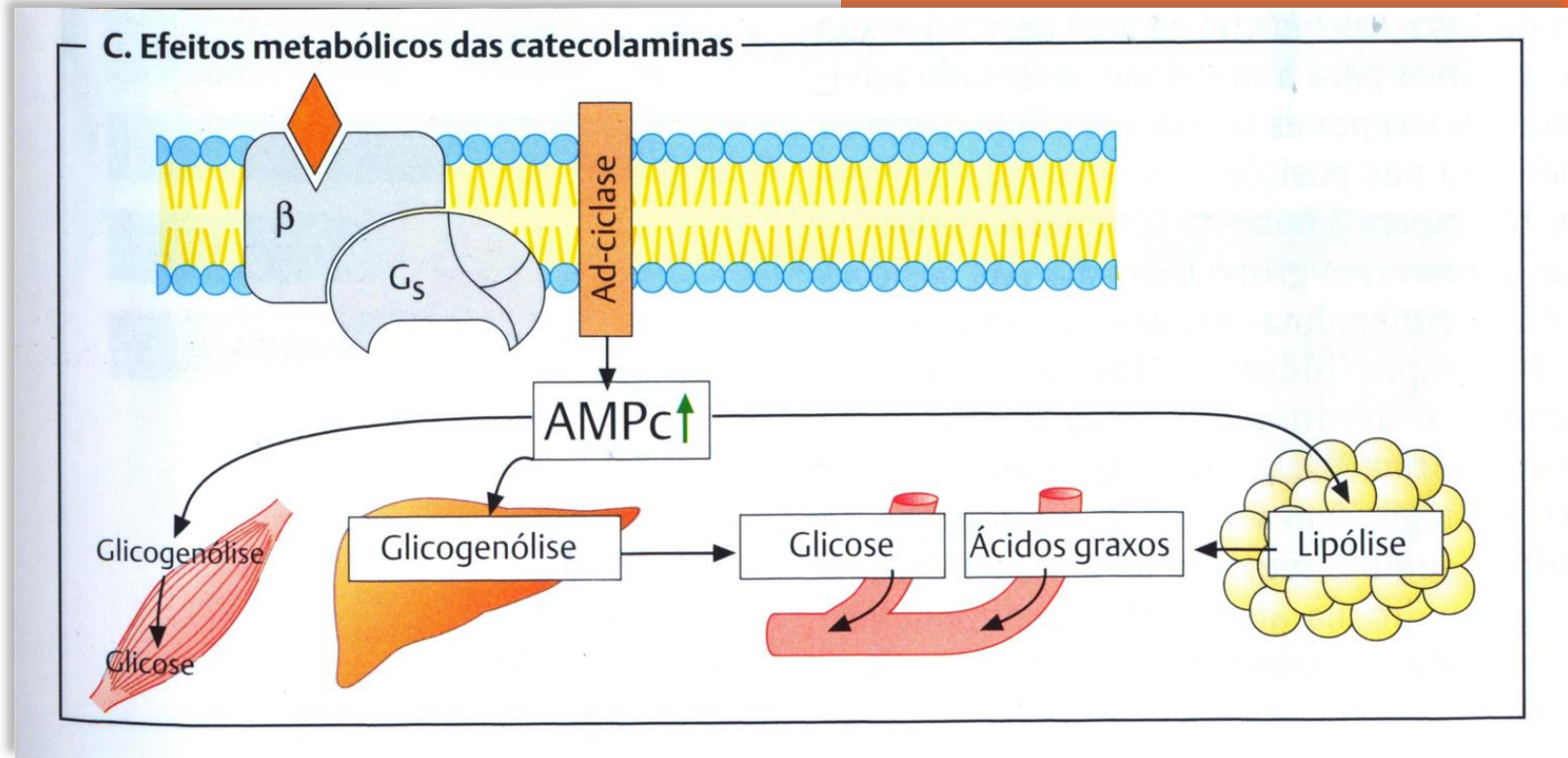
VIAS AÉREAS (PULMÃO)

Local	Efeito do SN Simpático	Tipo de receptor adrenérgico
Músculo liso brônquico e traqueal	Relaxamento	β_2
Glândulas brônquicas	< secreção > secreção	α_1 β_2



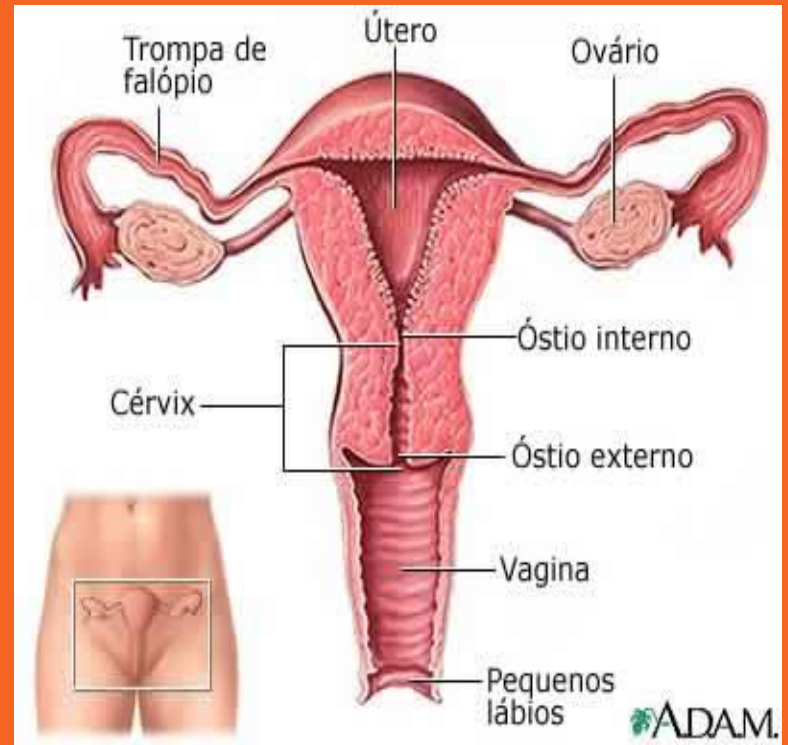
Principais ações Moleculares

EFEITOS METABÓLICOS



Principais Ações

Tocólise - ÚTERO



Local	Efeito do SN Simpático	Tipo de receptor adrenérgico	Efeito do SN Parassimpático	Tipo de receptor colinérgico
Gestante	Contração	α_1	...	-
	Relaxamento	β_2		
Não-gestante	Relaxamento	β_2	...	-

Ex.: Fenoterol

Objetivos da Aula

1. Introdução / Revisão

- Definição
- Anatomia e neurotransmissão química do SNA Simpático,
- Sinapse Adrenérgica e Metabolismo / Receptores adrenérgicos
- Principais ações adrenérgicas

2. Agonistas adrenérgicos e classes terapêuticas

- Relação Estrutura-Atividade Simpatomiméticos

3. Mecanismos de ação

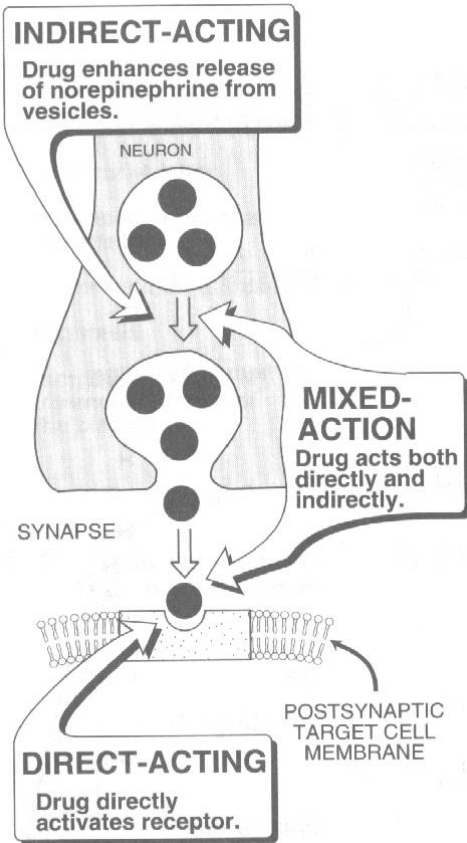
- Ação direta
- Ação indireta
- Ação mista

4. Usos clínicos e efeitos adversos

Agonistas Adrenérgicos (Simpatomiméticos)

“Substâncias que têm a característica farmacológica de reproduzirem ou mimetizarem (total ou parcialmente) os efeitos da estimulação simpática”.

Classificação Geral Fármacos



Ação Direta

Ação Indireta

Ação Mista

Agonista α

α
 α
 $\alpha_1; \alpha_2$

Agonista β

β_1
 β_2
 $\beta_1; \beta_2$

\uparrow Liberação de NA

$\rightarrow \uparrow [NA]$

\downarrow Captação de NA

\downarrow Metabolização NA

Classificação Geral Fármacos



*beta 2 em doses elevadas

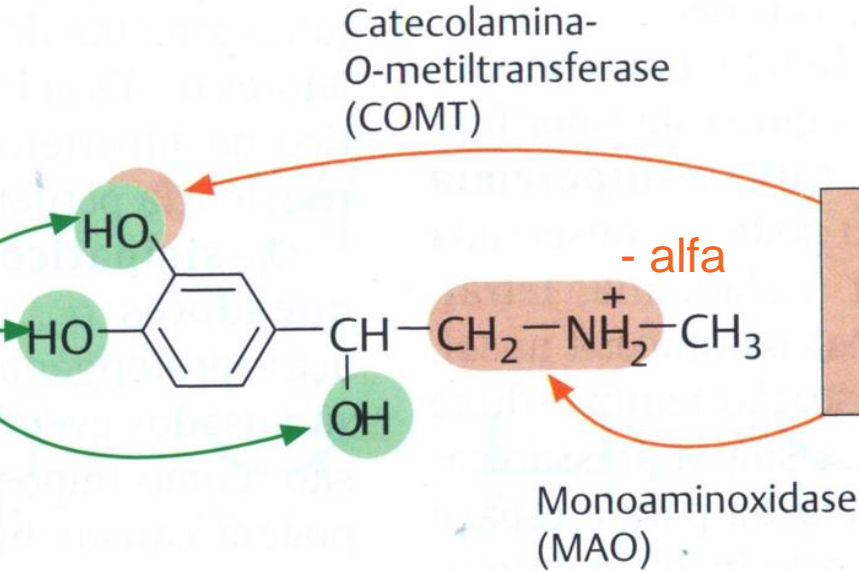
Relação estrutura-atividade (Simpatomiméticos)

B. Relação estrutura-atividade da epinefrina

Alfa e Beta

Diminui a penetrabilidade através das membranas

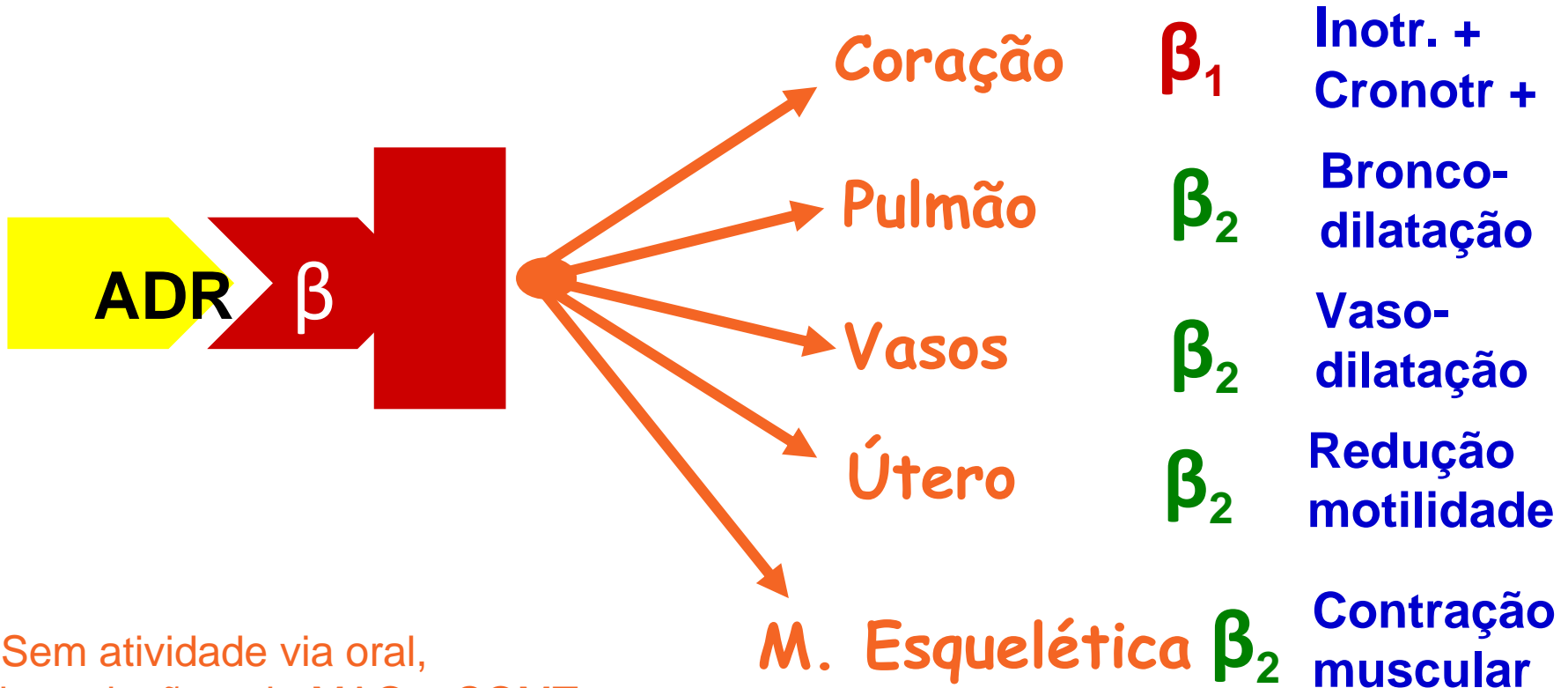
(escassa absorção por via enteral e penetração no SNC)



Locais de reação metabólica

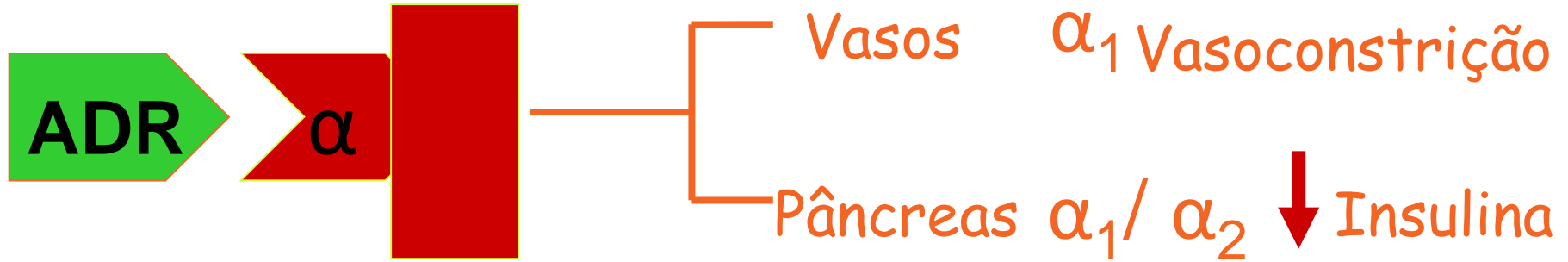
feniletilamina

Epinefrina*



*Sem atividade via oral,
degradação pela MAO e COMT

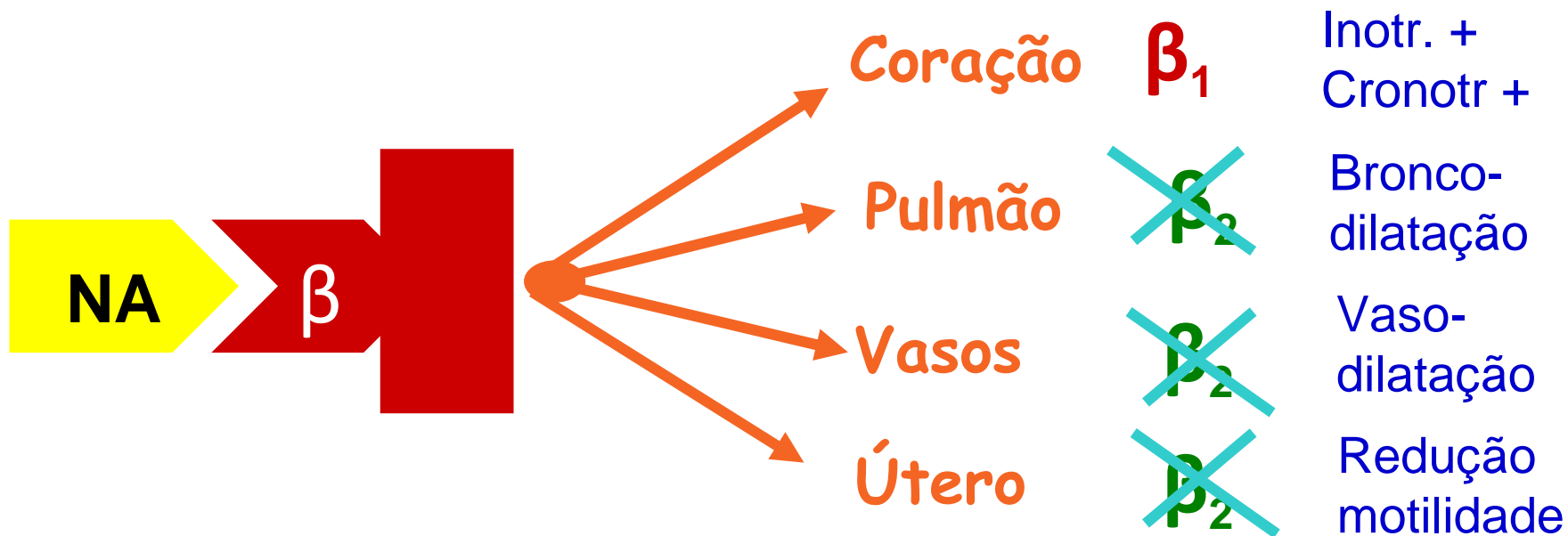
Epinefrina



Uso terapêutico: Asma (Tratamento de Emergência) Choque Anafilático (antag fisiológico Hist / leucotr), Parada Cardíaca

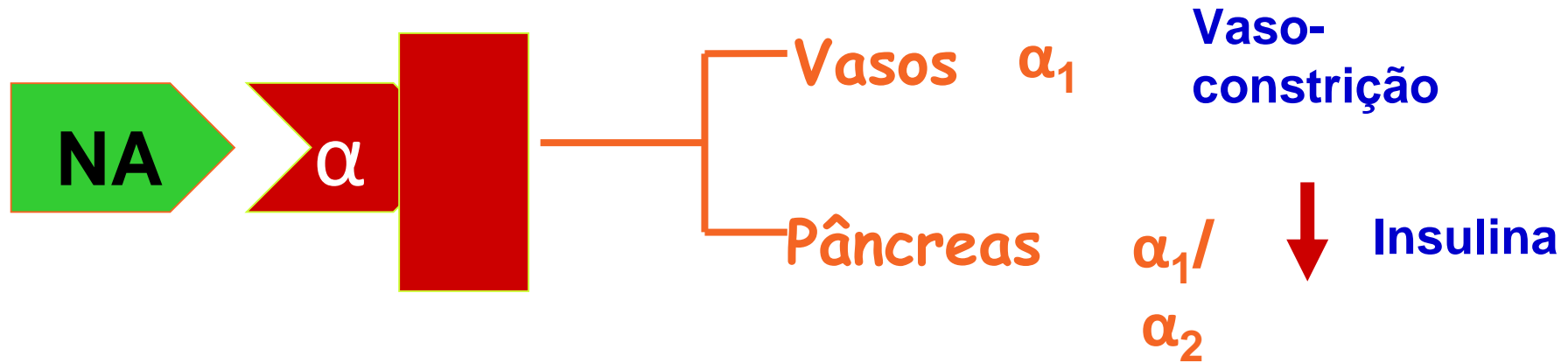
Efeitos adversos: Taquicardia, tremor fino das mãos, palidez, \uparrow PA, hiperglicemia e ansiedade

Norepinefrina*



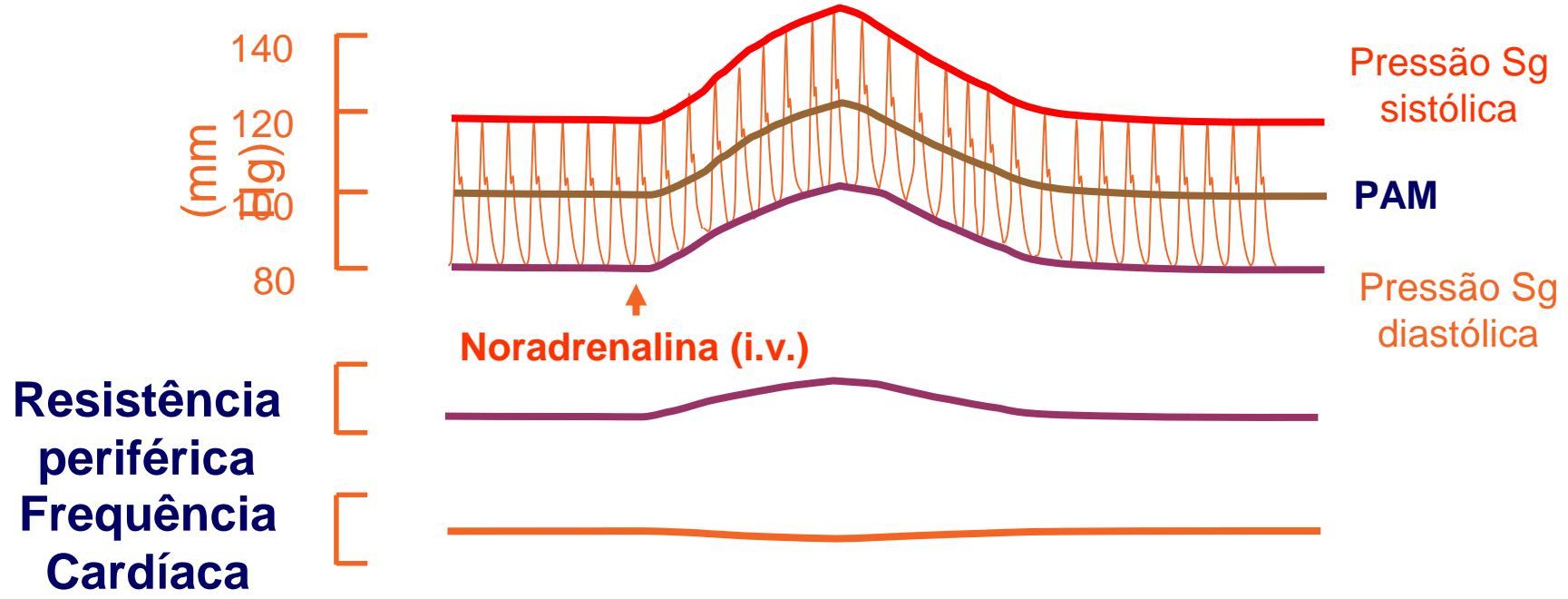
*Sem atividade via oral, degradação pela MAO e COMT

Noradrenalina



Uso terapêutico: limitado na clínica (choque; i.v.)

Efeitos adversos: Necrose no local da injeção, taquicardia, palidez, \uparrow PA, hiperglicemia e ansiedade



Efeito Cardiovascular: Simpatomiméticos de Ação Direta (α agonista preferencial)

α agonista (noradrenalina)

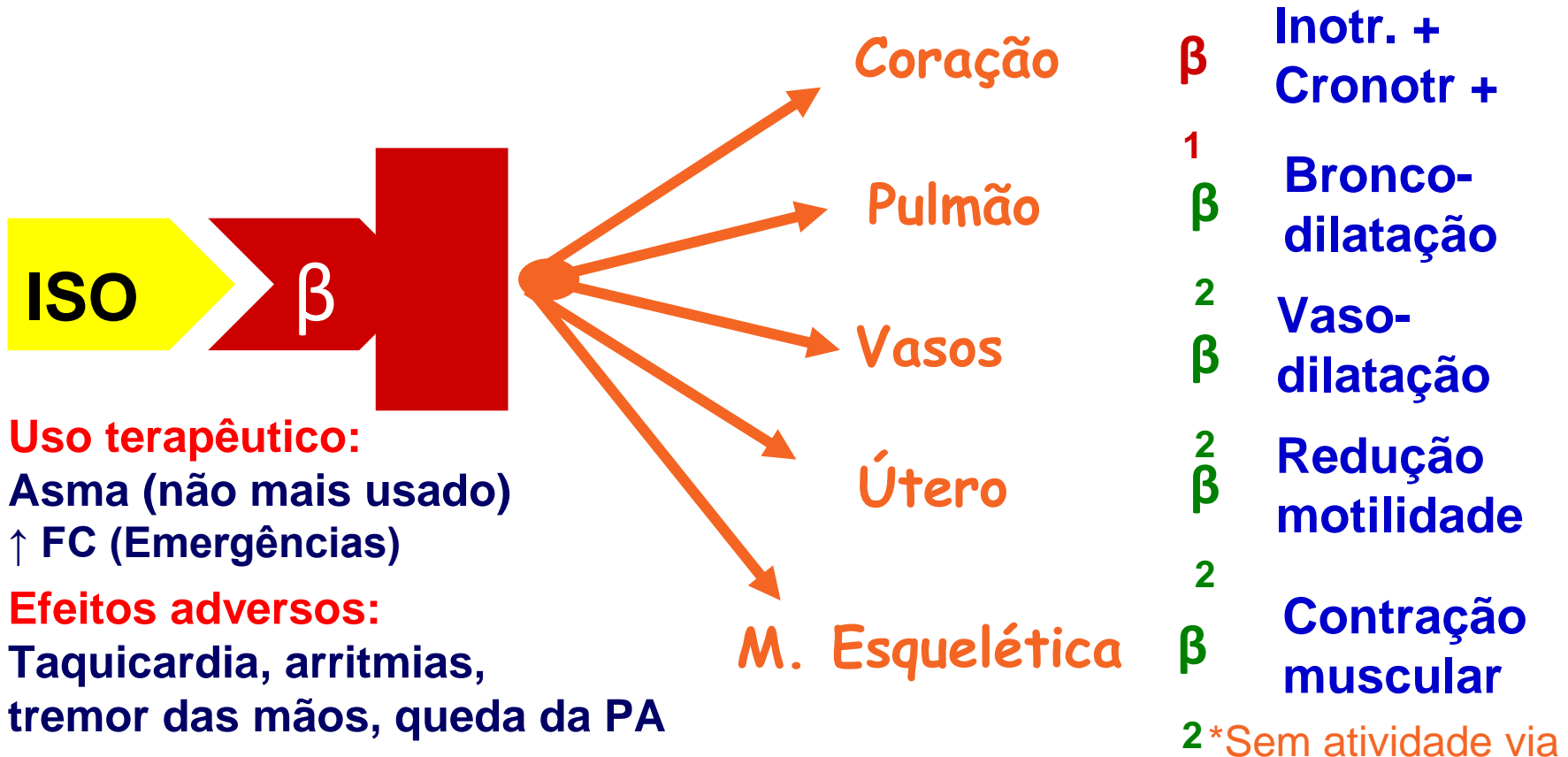
Contrai músculo liso vascular

↑

> RVP > PAM

Resultado final: bradicardia reflexa, não muda FC

Isoproterenol* (agonista β não seletivo)



**Justifique os efeitos na PA
e RVP evocados pela
Adrenalina e Isoproterenol?**

Simpatomiméticos Ação DIRETA

Podem ser usados:

- ❖ **Sistemicamente** (ex.: estados hipotensivos)
- ❖ **Topicamente** (ex.: congestão nasal, vasoconstritor local + anestésico)

Ação Direta

Agonista α

$\alpha_{1A, B, D}$ (**Fenilefrina**)

α_2

~~α_1~~ (**Clonidina**)

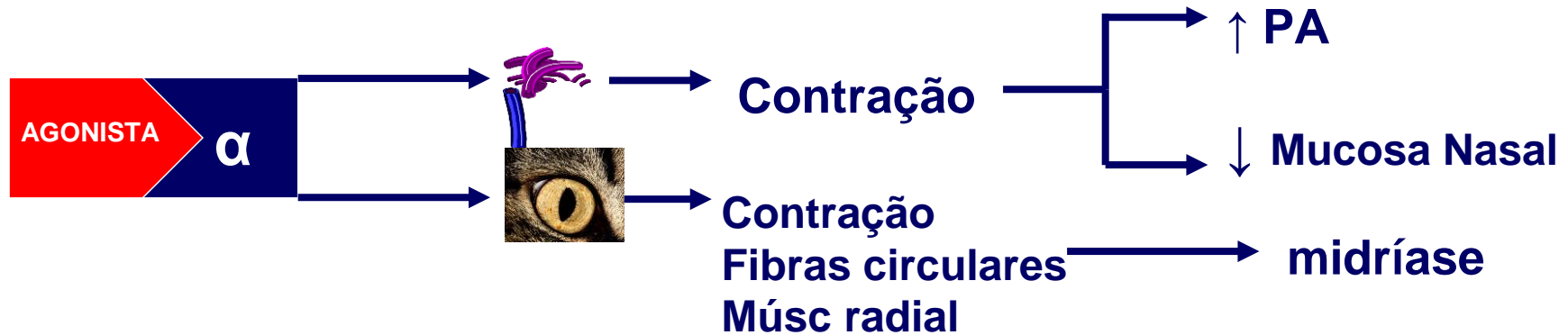
Agonista β

β (**Isoproterenol**)

β_2 (**Salmeterol**)

Agonistas α_1

Fenilefrina, Metoxamina



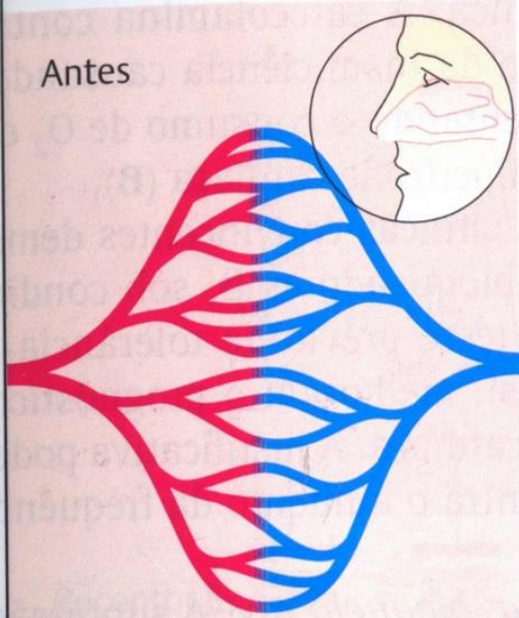
Usos terapêuticos: Estados Hipotensivos (Metoxamina)
Descongestionante nasal ou conjuntival, Midríatico (ex.: Fenilefrina)

Efeitos adversos: Bradicardia reflexa, ↓ Oxigenação da mucosa nasal (necrose tecidual e perda do olfato)

Hiperemia Reativa

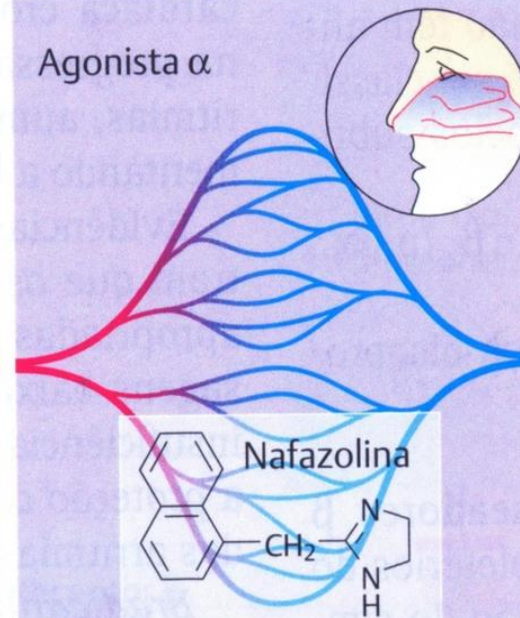
A. Hiperemia reativa devida aos simpaticomiméticos α , por exemplo, depois da descongestão nasal

Antes



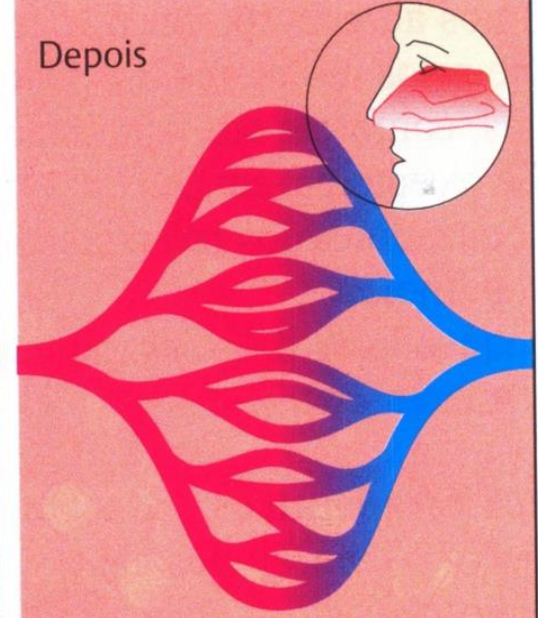
Suprimento de O_2 = demanda de O_2

Agonista α



Suprimento de O_2 < demanda de O_2

Depois



Compensação da falta de O_2

B. Autoinibição da liberação de norepinefrina

Outros Adrenérgicos

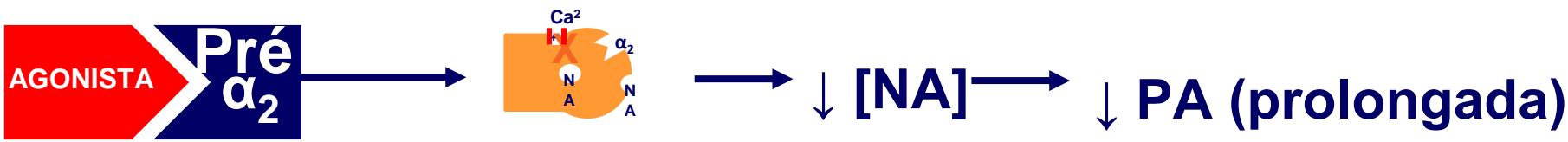
Vasoconstritores de ação direta

AGENTE	MECANISMO	USO TERAPÊUTICO
Fenilpropanolamina*	Agonista alfa	Descongestionante nasal
Nafazolina	Agonista alfa	Ação vasoconstritora importante (mucosa nasal, conjuntiva, pálpebra)
Fentetramina	Agonista alfa	Aumentar a PA (ef > 8h)
Metaraminol*	Agonista alfa	vasoconstritor de ação gradual e prolongada (mucosa nasal, ef. inorop +)

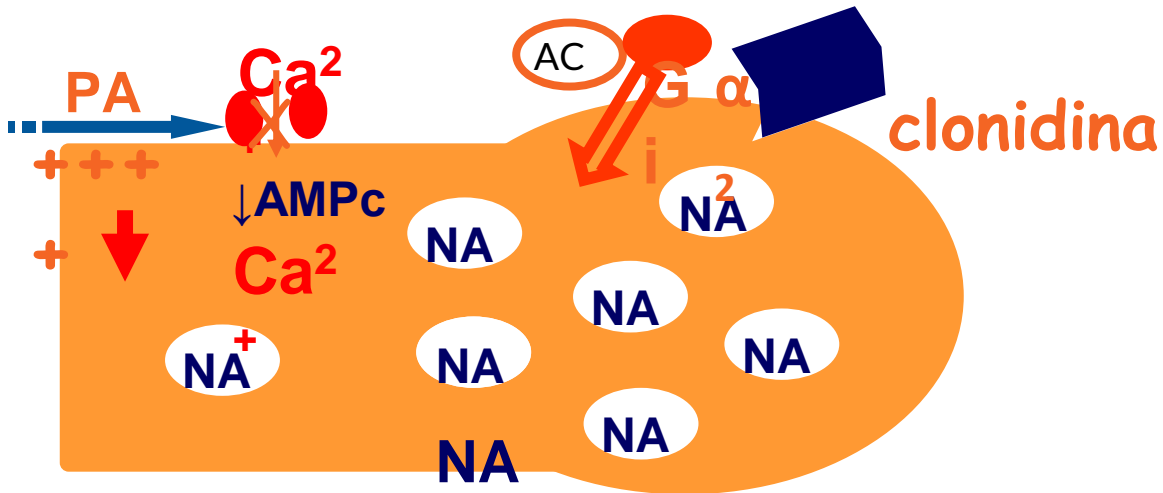
*ação mista alfa e beta (ação indireta)

Agonista α_2

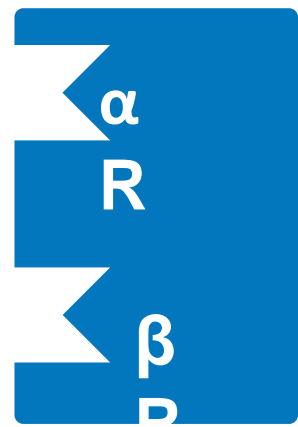
(Clonidina, Guanabenz)



Sinapses centrais e periféricas



Célula pós-sináptica



Agonistas α_2 Clonidina, Guanabenzol

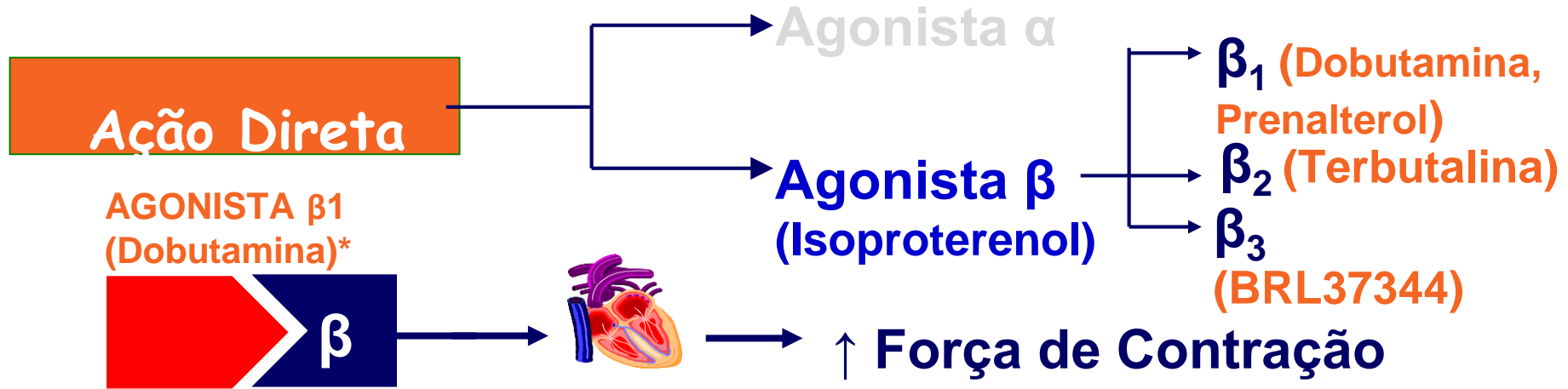


Uso terapêutico: Hipertensão, enxaqueca, desintoxicação narcóticos

Efeitos adversos: sedação, cansaço, secura na boca, hipotensão ortostática, disfunção sexual, dermatite contato.

“HIPERTENSÃO DE REBOTE”

Agonistas β

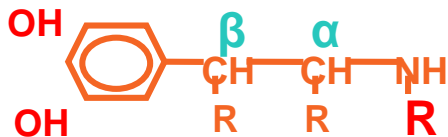


Uso terapêutico: ↑ Força de contração (inotr +) e DC (bradicardia, Parada ou ICC) - tratamento agudo

Efeitos adversos: ↑ [] → Arritmias, fibrilação atrial, aumento de PA (ação em α_1)

* Efeito não seletivo (10X mais potente em rec beta), atua em alfa também

Agonistas β_2



Salbutamol
Metaproterenol*
Fenoterol
Albuterol*
Formoterol**
Salmeterol***
Bitolterol+
Metiloctenilamina
Isoxsuprina

Drogas + seletivas
> disponibilidade via oral
< velocidade metabolização

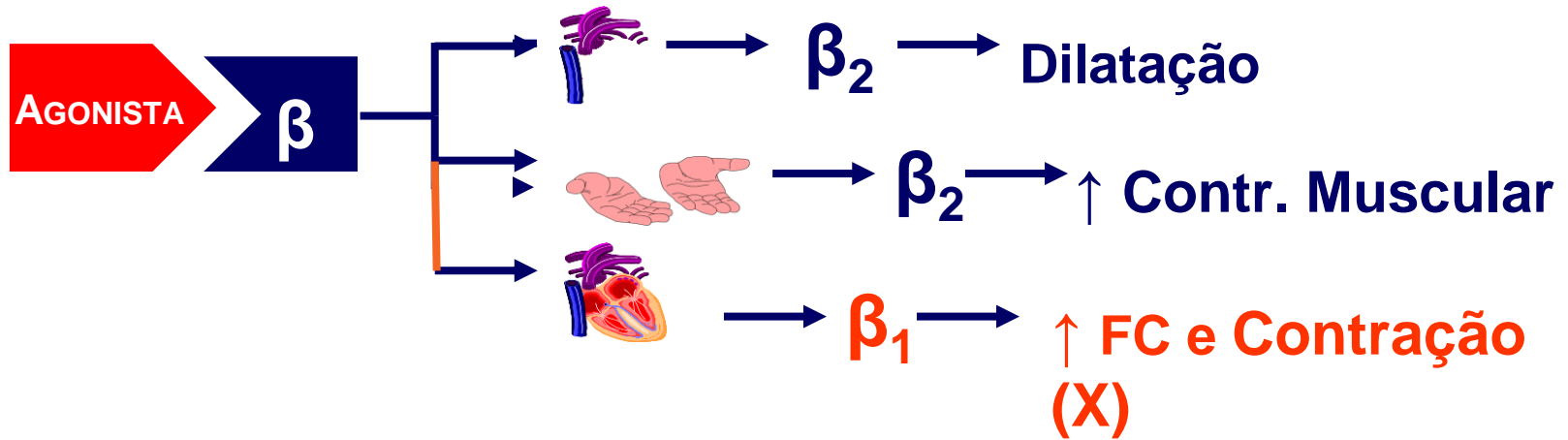
Inalação:

Efeitos rápidos (em min)
> seletividade no tecido pulmonar
< tendência a regulação (-) dos β receptores

Pró-droga clivada por esterases pulmonares+, Ação rápida e Tempo $\frac{1}{2}$ vida 2-3h*
Longa duração** e longa duração mas c/início de efeito demorado***

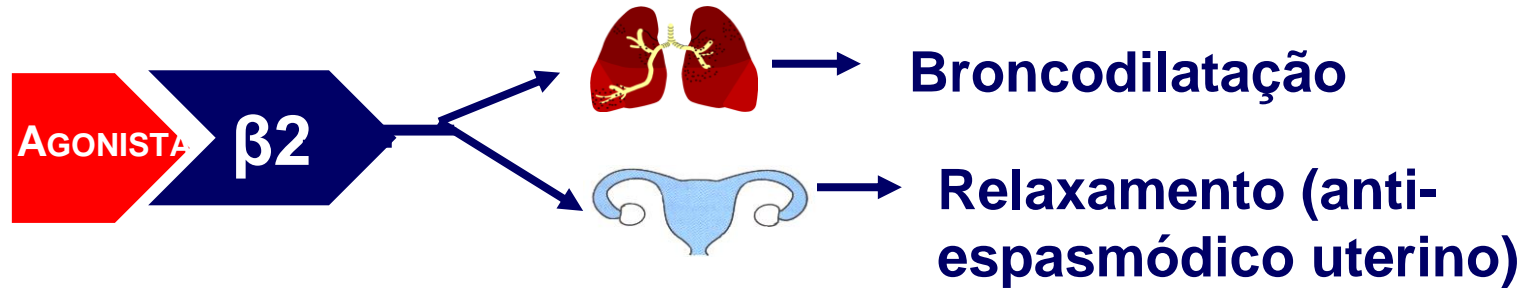
Agonistas β_2

Ex.: Salbutamol, Terbutalina



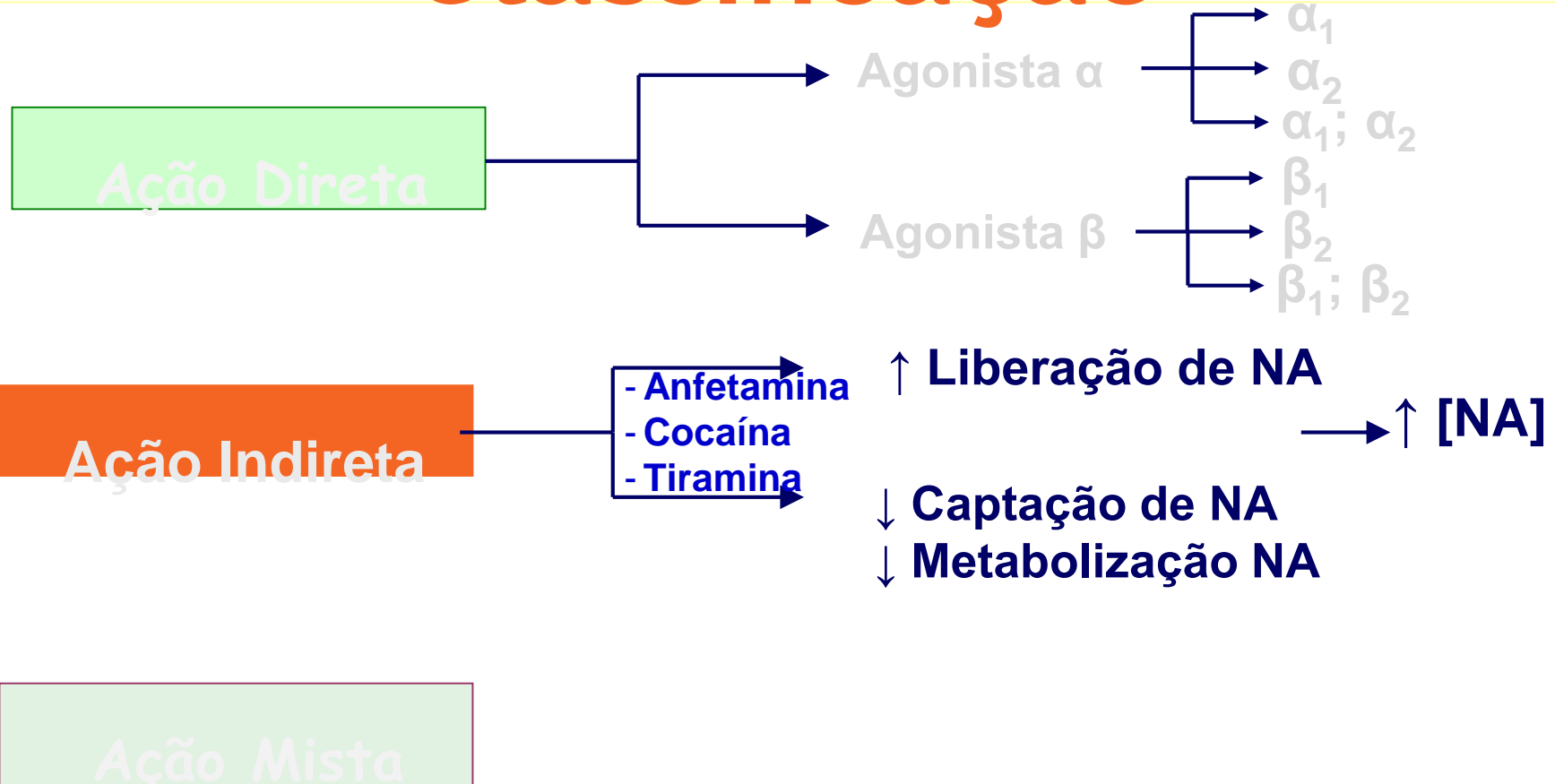
Agonistas β_2

Ex.: Salbutamol, Terbutalina, Isoxsuprina,
Ritodrina



Efeitos adversos: Taquicardia (β_1), tremor fino das mãos, tolerância (uso crônico sistêmico), Arritmia, \uparrow glicose plasma (diabéticos), \downarrow K^+ plasma (digitálicos), retardo no parto.

Classificação



↑ Liberação NA:

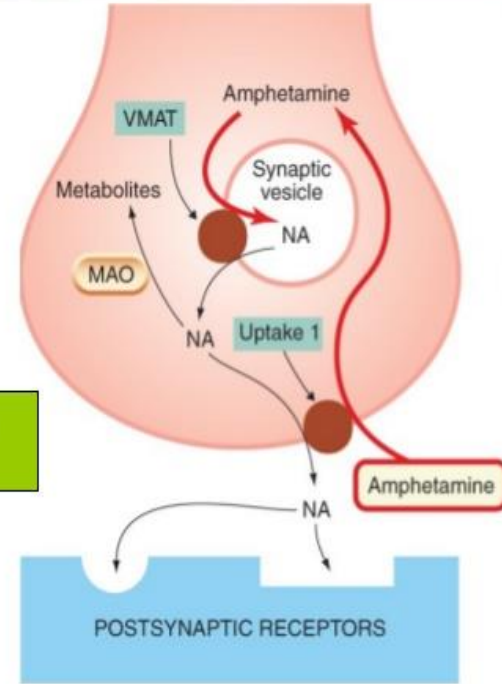
Desenvolvida como substituta para a efedrina

- ✓ Estimulante potente do SNC
- ✓ Efeitos simpaticomiméticos (indiretos) na maioria dos órgãos;

Mecanismo de ação: Libera NA do terminal nervoso pré-sináptico, **mas não atua em receptores pós-sináptico**. Ação periférica resulta do bloqueio da captação de NA.

Anfetamina

Simpatomiméticos de ação indireta



Mecanismo de ação da amfetamina

↑ Liberação de NA: Anfetamina

Usos terapêuticos

Aumento da performance física

Narcolepsia

Coadjuvante no tratamento da D. Parkinson

Crianças hipercinéticas

*Perda do apetite (efeito anorexígeno)

Superdosagem

Fadiga mental - Perturbações do pensamento (psicose maníaca)

Alucinações

*Tolerância à supressão do apetite se desenvolve rapidamente

Drogas relacionadas à Anfetamina

✓ Metanfetamina

Efeitos centrais mais potentes

Ações periféricas menores

✓ Anfepramona (anorexígeno)

Dualid (Lab Asta Medica)

Inibex (Medley)

✓ Metilfenidato (estimulante do SNC)

Ritalina (Novartis)

Metilenedióximetanfetamina (MDMA, “Êxtase”)

Cocaína - ↓ Captação NA

MA: Bloqueia a ATPase ativada por Na/K⁺ (necessária para a Uptake 1 da NA neuronal). Sítio de ação de várias drogas de uso clínico e também de abuso.

Ex.: Cocaína → [$>$ NA] na fenda

'' Aumenta a transmissão simpática ''

TIRAMINA ↑ Liberação de NA

Tiramina (subproduto da tirosina)

Presente em Vários Alimentos

vinhos, cerveja, queijos fortes/envelhecidos (cheddar, camembert), fígado em conserva (galinha), uvas, banana, chocolate

Tiramina

MAO
no TGI, fígado

**metabólito
inativo**

Tiramina

~~MAO
no TGI, fígado~~

**Absorção
sistêmica**

**>concentração da NA eleva a
PA (receptores alfa)**

(mec = anfetamina)

OUTRAS CLASSES - Antidepressivos

Tricíclicos (TCA)

Imipramina

desipramina

Amitriptilina

protriptilina

clomipramina

inibidores não seletivos da captação de monoaminas

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

Fenelzina

Tranilcipromina

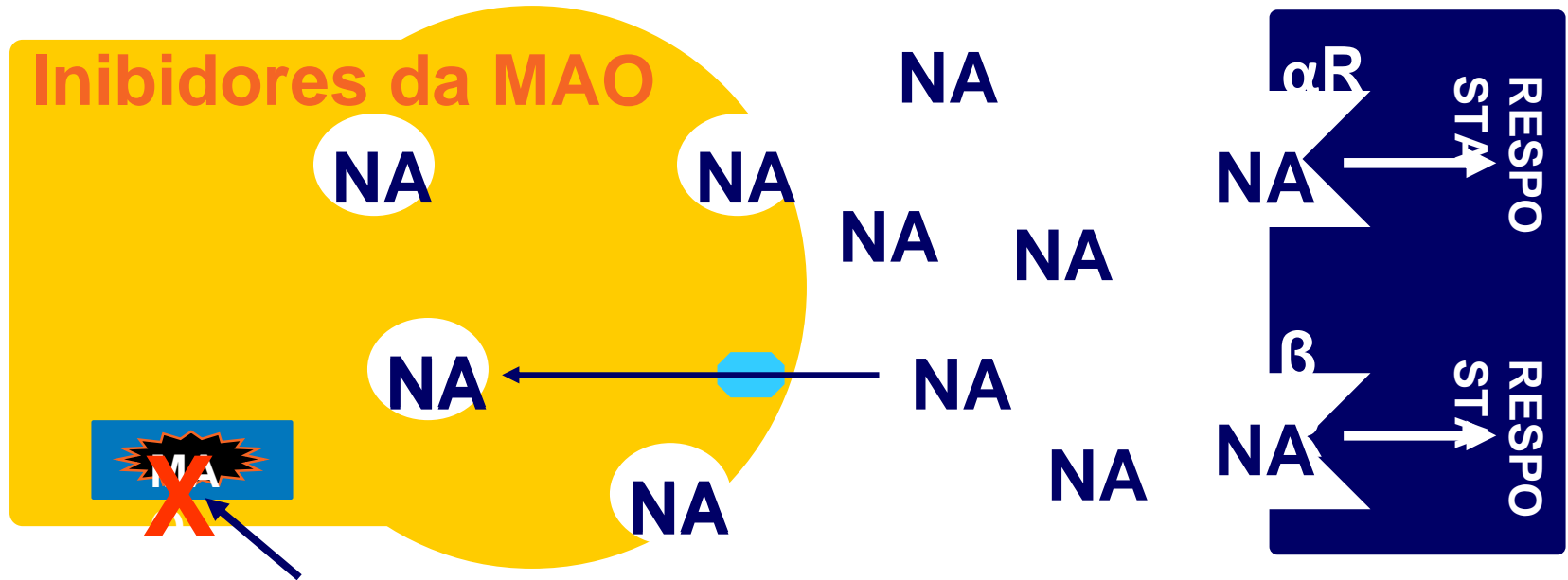
Clorgilina

moclobemida

ATENÇÃO

- Evitar consumo alimentos ricos tiramina;
- Drogas adrenérgicas (xarope, descongestionante nasal 2 semanas após descontinuação IMAO)

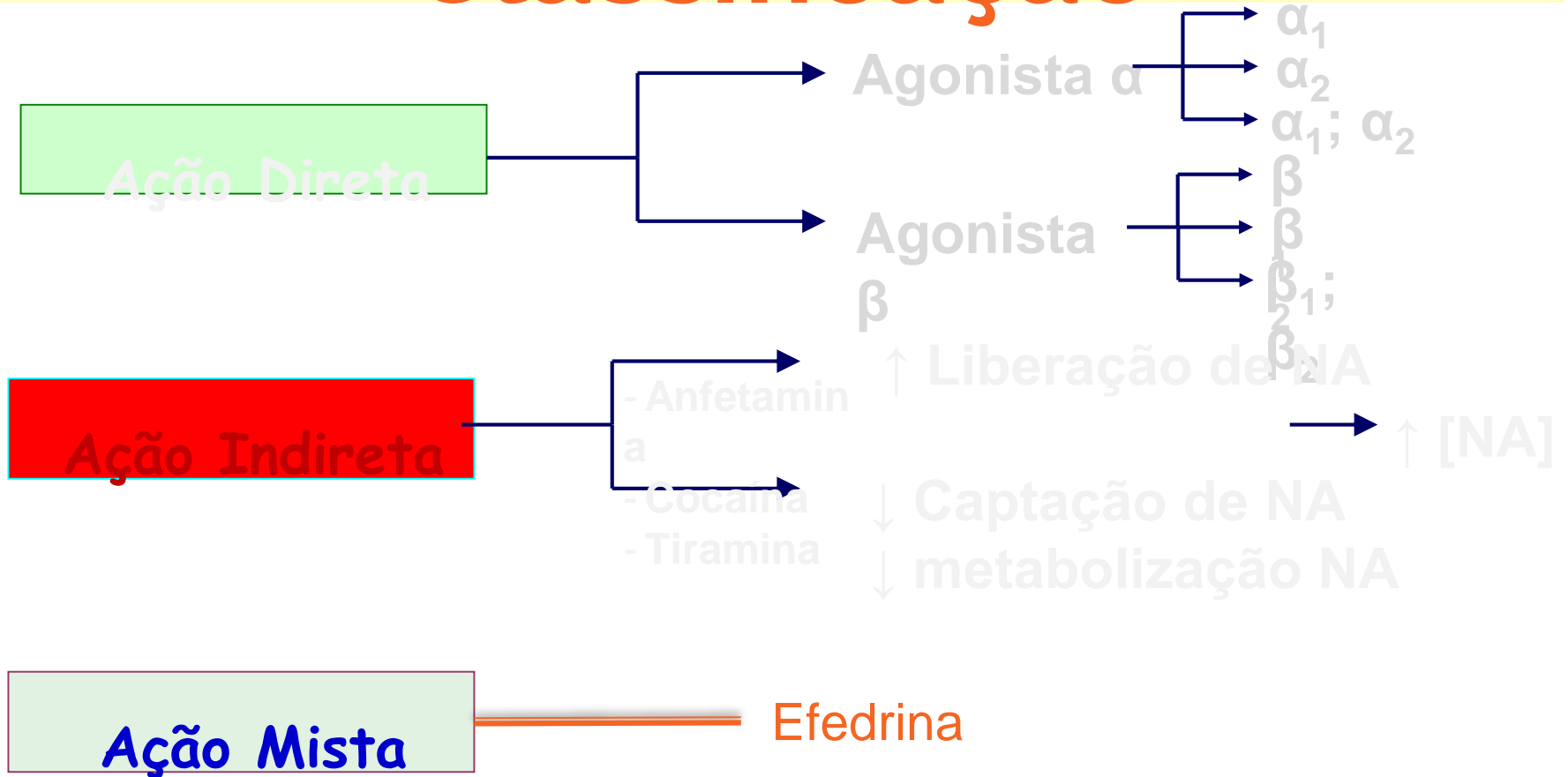
↑ Liberação de NA



DROGA

Usos terapêuticos: antidepressivos, déficit atenção, hiperatividade, Mal de Parkinson.

Classificação



↑ Liberação de NA

Efedrina (*Ephedra equisedina*)

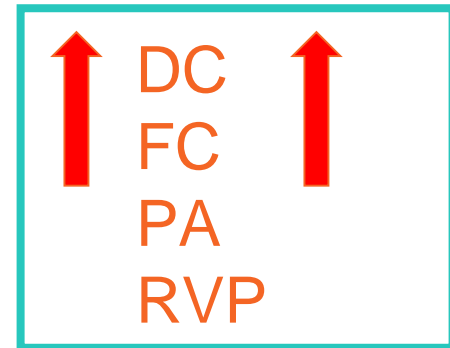
1ª. droga simpatomimética ativa por V.O.

- ✓ Elevada biodisponibilidade
- ✓ Ação prolongada
- ✓ Efeito estimulante central

Mecanismo de ação

Ação direta em receptores α_1 , β_1 e β_2
Liberação de NA do terminal nervoso

Usos: Hipotensão (anestesia espinal)
Descongestionante nasal



Efeitos Adversos: Hipertensão, arritmias cardíacas, insônia