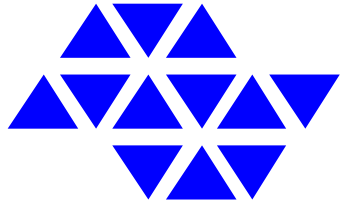


Farmacologia do S.N.Autônomo

Drogas Adrenérgicas e Antiadrenérgicas



UNESP

Dra. Flávia Cristina Goulart

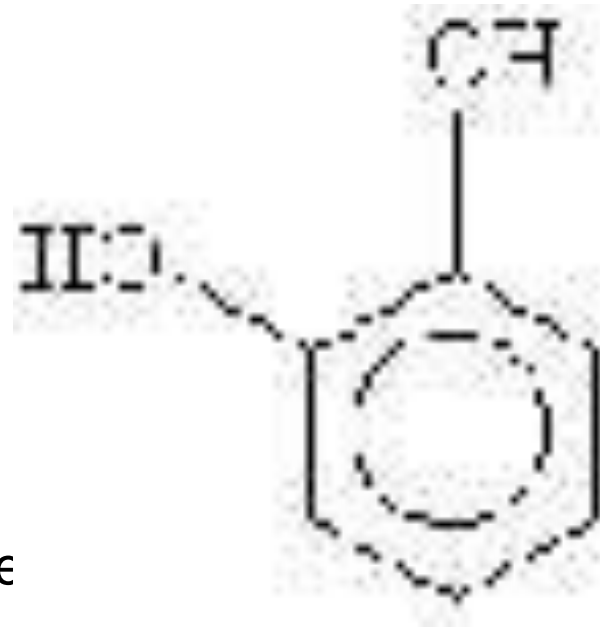
Campus de Marília

fgeducar@marilia.unesp.br



Catecolaminas

Aminas simpatomiméticas ou adrenérgicas que contém o grupo, 3,4dihidroxibenzeno, como a Epinefrina, Norepinefrina, Isoproterenol e Dopamina.

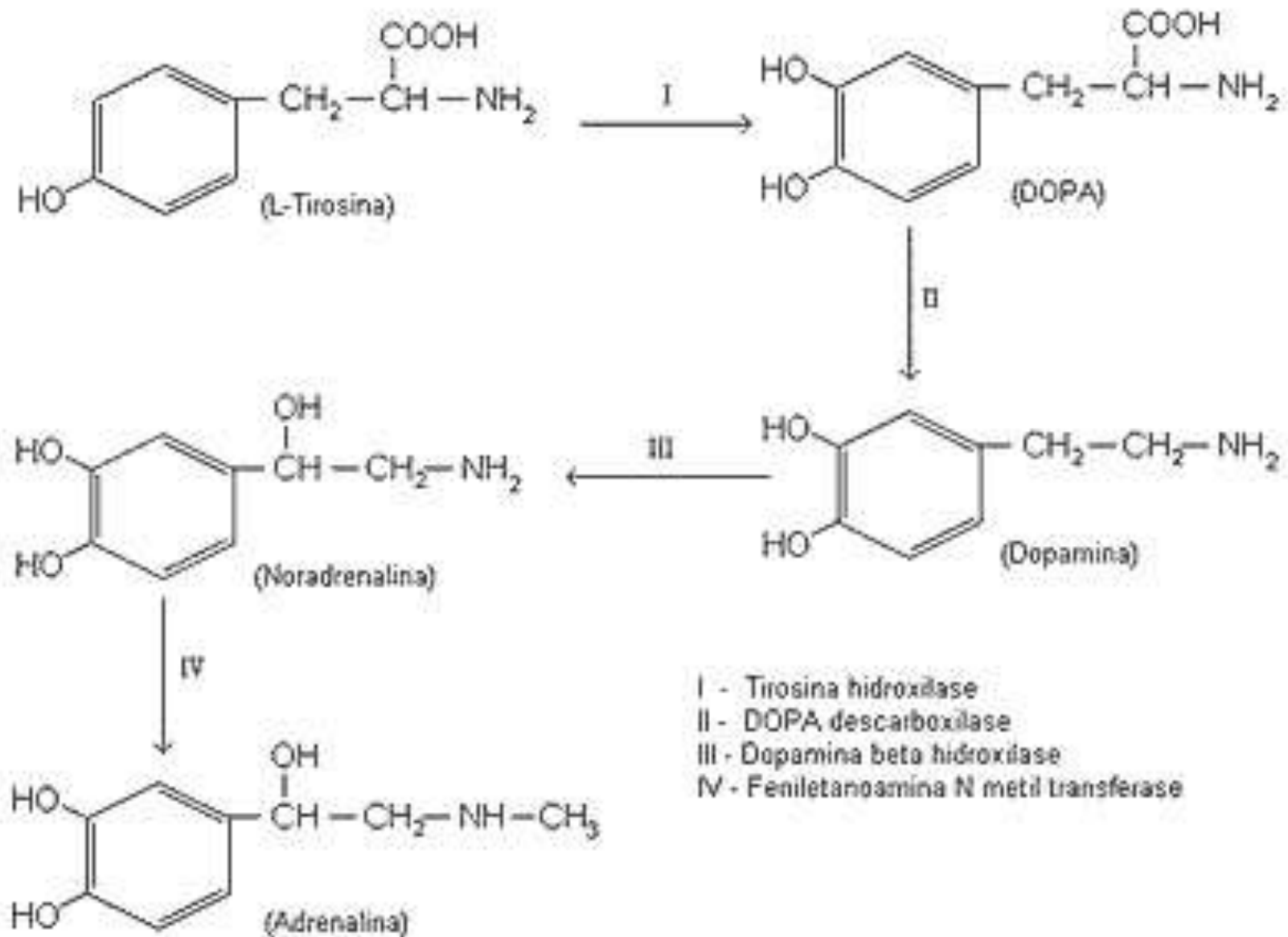


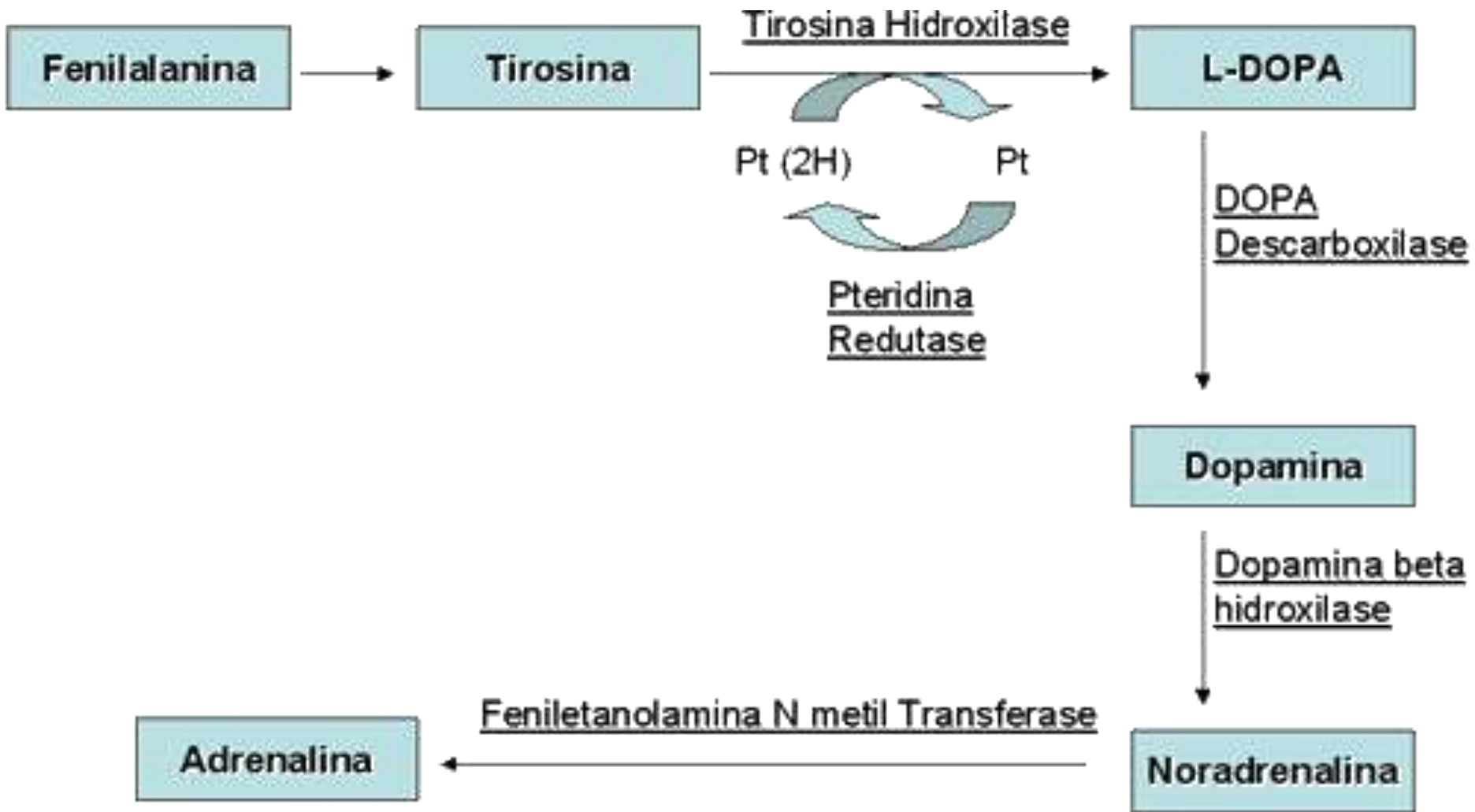
- **A molécula catecol.**

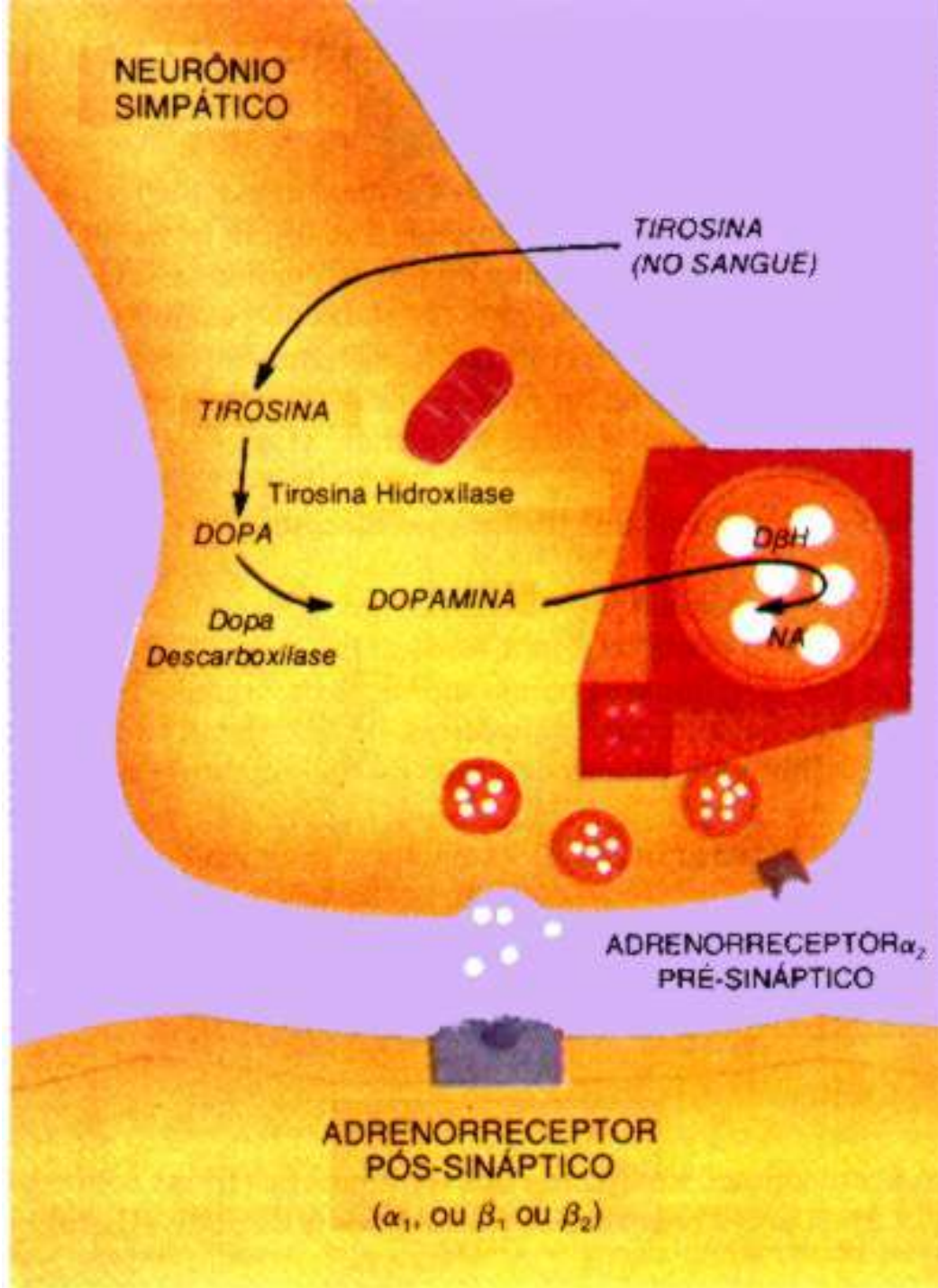
- Elas compartilham as seguintes propriedade

1- alta potência: drogas que são derivadas de catecóis (com grupos OH nas posições 3 e 4 no anel benzênico) demonstram a potência mais alta em ativar receptores alfa e beta.

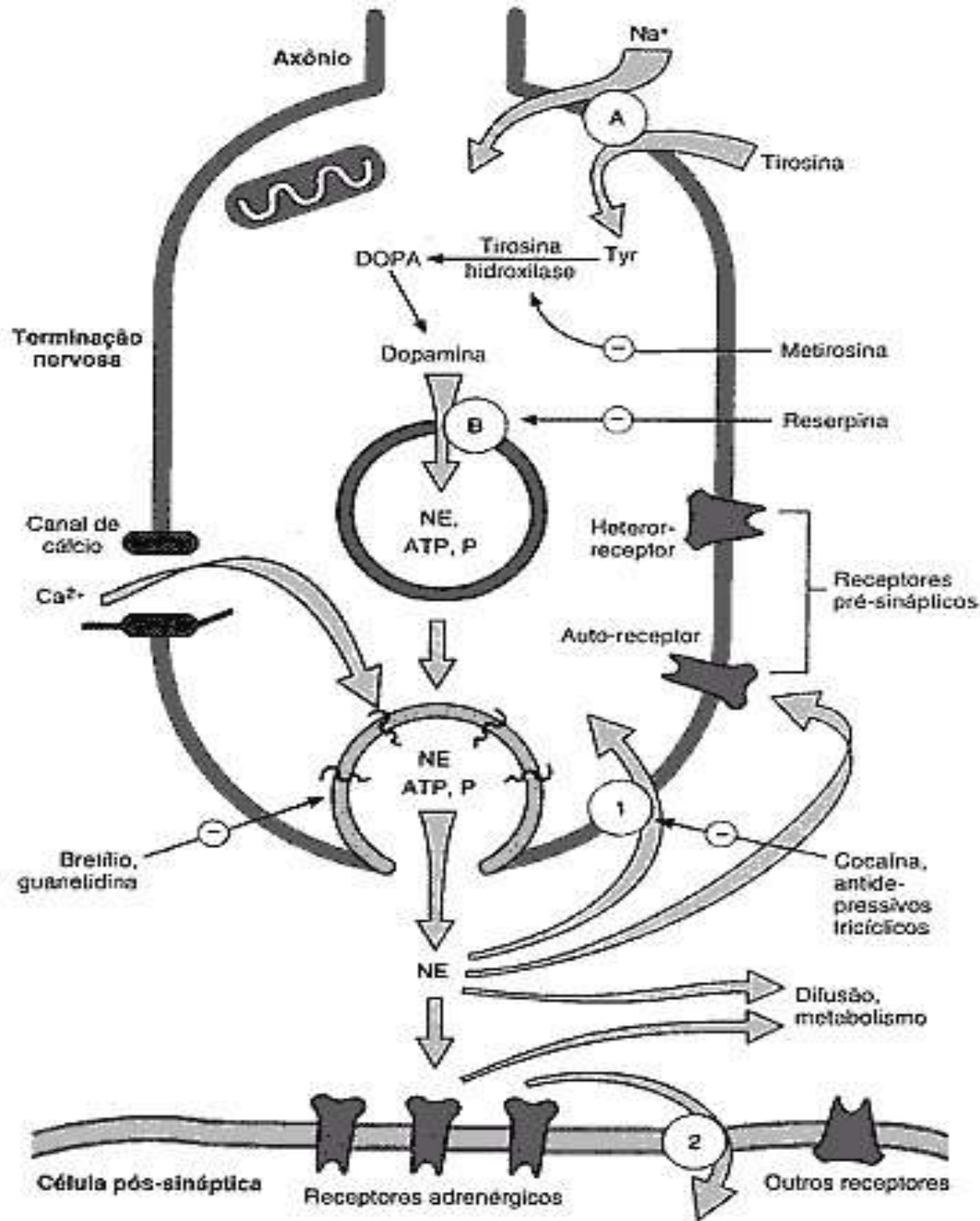
A síntese de catecolaminas







Sinapse Adrenérgica



A Sinapse Adrenérgica e a Farmacologia

Agonistas Adrenérgicos

Catecolaminas

- Adrenalina
- Noradrenalina
- Isoproterenol
- Dopamina
- Dobutamina

Catecolaminas

- ✓ rápido início de ação
- ✓ breve duração de ação
- ✓ não são administradas por via oral
- ✓ não ultrapassam a barreira hematoencefálica

Agonista	Receptor	Ação Terap
Adrenalina	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	<ul style="list-style-type: none">- asma aguda- glaucoma ang. Aberto- choque anafilático- anestésicos locais
Noradrenalina	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$	<ul style="list-style-type: none">- tratamento do choque
Isoproterenol	β_1, β_2	<ul style="list-style-type: none">-- asma (broncodilatador)- estimulante cardíaco

Receptores Adrenérgicos

Alfa 1

- Vasoconstrição
- ↑ resistência periférica
- ↑ da pressão arterial
- midríase
- estímulo da contração do esfíncter superior da bexiga

Alfa 2

- inibição da liberação de noradrenalina
- inibição da liberação de insulina

Beta 1

- taquicardia
- ↑ da lipólise
- ↑ da contratilidade do miocárdio

Beta 2

- vasodilatação
- ↓ resistência periférica
- broncodilatação
- ↑ glicogenólise muscular e hep.
- ↑ liberação do glucagon
- relaxamento da musc. uterina

Fármaco	Receptor	Uso terapêutico
Fenilefrina	α_1	- descongestionante nasal - trat. Taquicardia supravent
Metoxamina	α_1	- trat. Taquicardia supravent
Clonidina	α_2	- tratamento da hipertensão
Metaproterenol	$\beta_1 > \beta_2$	-tratamento do broncospasmo

Fármaco	Receptor	Uso terapêutico
Terbutalina Ritodrina Albuterol	β_2	- trat broncoespasmo - parto prematuro
Anfetamina	α, β e SNC	- estimulante do SNC - hiperatividade infantil
Efedrina	α, β e SNC	- tratamento da asma - descongestionante nasal

Drogas adrenérgicas e Antiadrenérgicas

Os mais importantes receptores adrenérgicos são cinco (5):
 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$.

$\alpha 1$ - são receptores acoplados à proteína G, agindo via fosfolipase C, aumentando o Ca^{++} intracelular. Principal responsável pelo tônus da PA. Também distribuído em algumas glândulas.

- $\alpha 2$ - : são receptores acoplados à proteína G_i , inibindo a guanilato ciclase. Inibição sináptica homotrópica e heterotrópica (ACh e NA), agregação plaquetária e SNC.

- $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$: são receptores acoplados à proteína G_s , todos estimulando a guanilato ciclase.

$\beta 1$ está mais distribuído nos ventrículos cardíacos,

$\beta 2$ na vasculatura, no baço e vias aéreas e

$\beta 3$ está relacionado com o tecido adiposo (lipólise).

Efeitos mediados pelos receptores adrenérgicos

- Assim, os principais efeitos que se devem ter em mente são:
- α_1 : vasoconstrição, relaxamento da musculatura lisa do TGI, secreção salivar e glicogenólise hepática;
- α_2 : inibição sináptica homotrópica e heterotrópica, agregação plaquetas e SNC.
- β_1 : crono e inotropismo (+), relaxamento da musc. TGI.
- β_2 : bronco e vasodilatação, glicogenólise hepática, tremor muscular, inibição da liberação de histamina por mastócitos e relaxamento da musculatura do TGI.
- β_3 : lipólise

Ação das principais catecolaminas sob receptores:

- Receptores α (alfa)-
Noradrenalina > adrenalina > isoprenalina
- Receptores β (beta)-
quanto maior a cadeia ligada ao N terminal,
maior a ação agonista.

Isoprenalina > adrenalina > noradrenalina

Ação de alguns agonistas sobre os receptores

Agonistas	Receptores Adrenérgicos			
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Noradrenalina	+++	+++	+++	+
Adrenalina	++	++	+++	+++
Isoprenalina	-	-	+++	+++
Fenilefrina	++	-	-	-
Metilnoradrenalina	+	+++	-	-
Salbutamol	-	-	+	+++
Dobutamina	-	-	+++	+

Ação de alguns antagonistas sobre os receptores

Antagonistas	Receptores Adrenérgicos			
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Fentolamina	+++	+++	-	-
Fenoxibenzamina	+++	+++	-	-
Ergotamina	++ A.P.	++	-	-
Prazocin	+++	+	-	-
Propranolol	-	-	+++	+++
Oxprenolol	-	-	+++ A.P.	+++
Atenolol	-	-	+++ A.P.	+
Lombina	+	++	-	-
Labetolol	+	+	++	++

Ação dos receptores adrenérgicos

Tecidos	Receptor Adrenérgico			
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Musc. Liso				
V. sangüíneos	Contraí	Contraí	-	Dilata
Brônquios	Contraí	-	-	Dilata
Via GI				
Ñ - esfícter Relaxa (hiperp.)	-	Relaxa	(ñ-hiperp.)	-
Esfícter	Contraí	-	-	-
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Útero	Contraí	-	-	Relaxa
Bexiga				
M. Detrusor	-	-	-	Relaxa
Esfícter	Contraí	-	-	-
Vias Seminais	Contraí	-	-	Relaxa
Íris (m. radial)	Contraí	-	-	-
M. ciliar	-	-	-	Relaxa

Ação dos receptores adrenérgicos

Tecidos/Receptor	α_1	α_2	β_1	β_2
CORAÇÃO				
Inotropismo	-	-	+++	-
Cronotropismo	-	-	+++	-
Fígado	Glicogenólise	-	-	Glicogenólise e gliconeogênes e
M. esquelético	-	-	-	Tremor
Gordura	-	-	Lipólise (β_3)	-
Gl. Salivar	Liberação de K^+	-	Lib. de amilase	-
Plaquetas	-	Agregação	-	-
Mastócitos	-	-	-	Inib. liberação histamina
Segundos Mensageiros	IP_3/DAG	$\downarrow AMP_c$	$\uparrow AMP_c$	$\uparrow AMP_c$

Adrenérgicos - Usos clínicos / terapêuticos:

- Parada cardíaca: Adrenalina
- Choque cardiogênico: Dobutamina, dopamina (a última - perfusão renal/ diurese)
- Bloqueio cardíaco: Marca-passo, Isoprenalina
 - Reações anafiláticas: Adrenalina
- Asma: Salbutamol, salmeterol, terbutalina, fenoterol
- Congestão nasal: Efedrina, oxmetazolina
 - Prolongador da eficiência de anestésicos locais (por vasoconstricção): adrenalina
- Inibição de parto prematuro: Salbutamol, ritodrina
- • Profilaxia de enxaqueca: clonidina

CLASSIFICAÇÃO DOS ADRENÉRGICOS

- **AGONISTAS DE AÇÃO DIRETA:**

- São fármacos que atuam em receptores alfa e beta, podendo ser seletivos ou não.
- Ex: isoprenalina (não seletivo β); dobutamina (β_1); etilefrina (α); fenilefrina(α_1); Terbutalina; Clonidina (α_2); Albuterol (β_2)

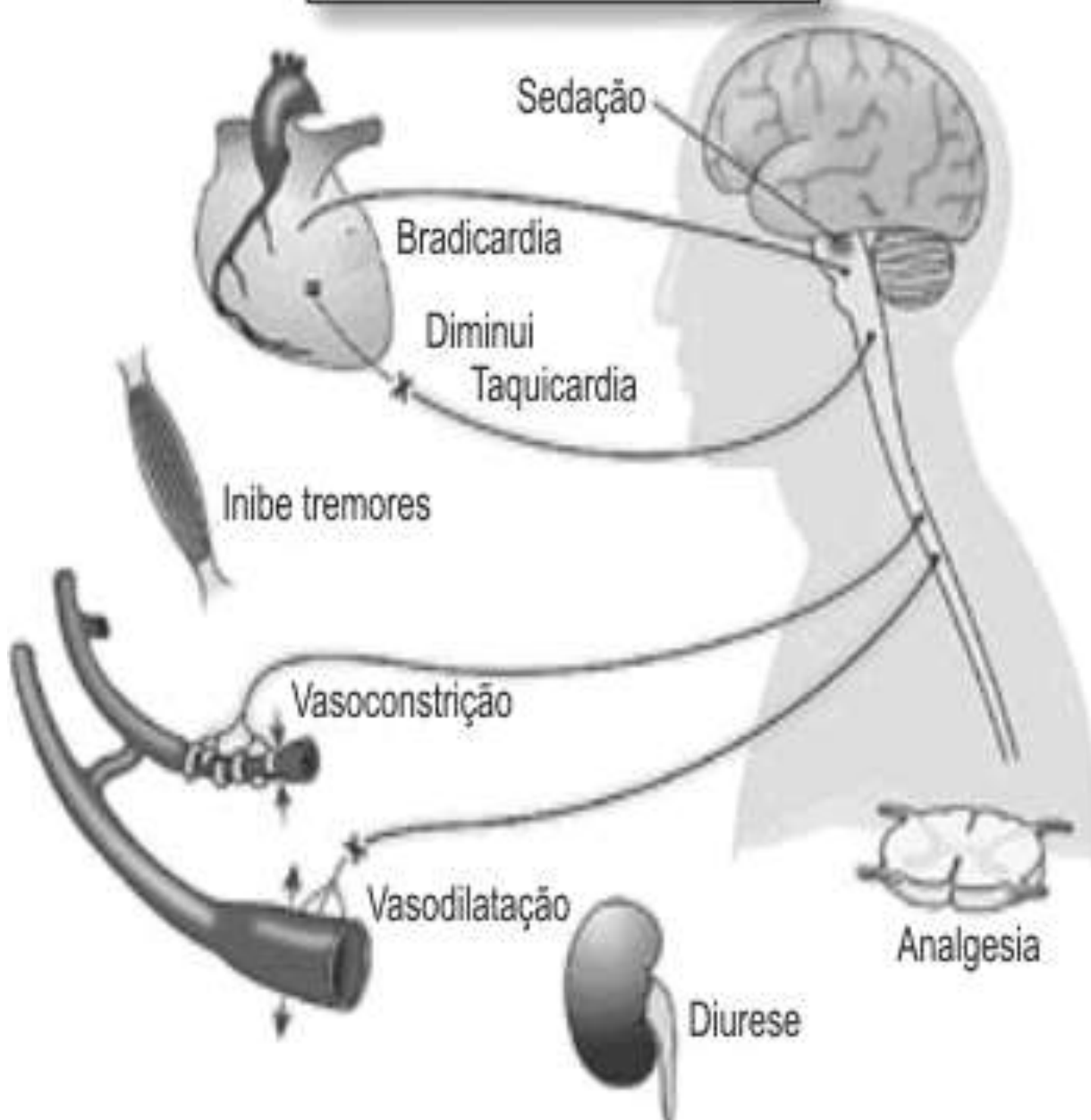
- **AGONISTAS DE AÇÃO INDIRETA:**

- Causam a liberação de NA dos terminais nervosos. A taquifilaxia pode se desenvolver rapidamente com estas drogas, porque os depósitos de NA se esgotarão (depleção). Alguns podem ainda atuar nos adrenoceptores ou ainda bloquear a recaptura do Neurotransmissor.
- EX: Efedrina; mianserina (antagonista α_2); IMAO (Inibidores da Mono Amino Oxidase); Anfetamina; Tiramina; Cocaína;

Agonistas Diretos

- **Efeitos Adversos:**
- A exposição prolongada às catecolaminas tem o efeito de reduzir a responsividade desses receptores (talvez, down-regulation);
- Podem causar efeitos no SNC como ansiedade, pânico, tensão, cefaléia, tremores;
- Hemorragias – devido ao aumento acentuado da pressão arterial;
- Arritmias cardíacas
- Edema pulmonar

Fisiologia do Receptor α_2 adrenérgico



Ação de Agonista α_2 adrenérgico

Efeitos dos agonistas α_2 adrenérgicos

- - **Bradycardia e Hipotensão arterial:**
- Exercem a sua ação no sistema cardiovascular em nível periférico e central. Bloqueiam a ação da Nor-epinefrina nas terminações nervosas periféricas pré-juncionais, não agindo diretamente sobre o miocárdio.
- No SNC o bloqueio das descargas simpáticas pode potencializar o sistema nervoso parasimpático. A ação dos alfa2 agonistas nos núcleos motor dorsal do vago, lócus ceruleus e reticular lateral podem mediar a hipotensão e bradicardia.
- - **Hipertensão arterial:**
- Pode ocorrer, devido a ação em receptores pós-juncionais alfa2 presentes na vascularização arterial e venosa.
- - **Efeito anti-sialogogo:**
- Secura na boca - modulam a secreção salivar pelo mecanismo pré-sináptico.

Adrenérgicos ou Simpatomiméticos de ação indireta:

- São estruturas derivadas da noradrenalina e que não possuem 1 ou ambos grupos -OH catecóis do seu precursor NA.
- A estrutura básica da qual derivam os simpatomiméticos é feniletilamina. A ausência desses grupos faz com que interajam de forma bastante fraca com receptores.
- A maioria age de outra forma. São captados e no interior da célula deslocam a NA de dentro das vesículas para o citossol, mas ao inibirem a MAO permitem que essa passe para o espaço juncional por transporte (não exocitose) e atuem na membrana pós-juncional.
- Ao inibirem também a captação 1 permitem que a NA atue por mais tempo.

Adrenérgicos ou Simpatomiméticos de ação indireta:

São elas: **efedrina, tiramina e anfetaminas.**

Essas drogas são capazes de estimular a liberação não só de NA periférica, mas também de 5-HT (serotonina) e dopamina no cérebro.

Como efeitos sistêmicos tem-se:

broncodilatação, - pressão arterial, inibição da motilidade gastro-intestinal, vasoconstricção periférica e inotropismo e cronotropismo cardíacos positivos.

Os efeitos centrais produzem falta de apetite, estado de vigília / atenção, euforia e excitação e em doses elevadas pode levar a síndrome esquizofrênico símile, alucinações e comportamento estereotipado.

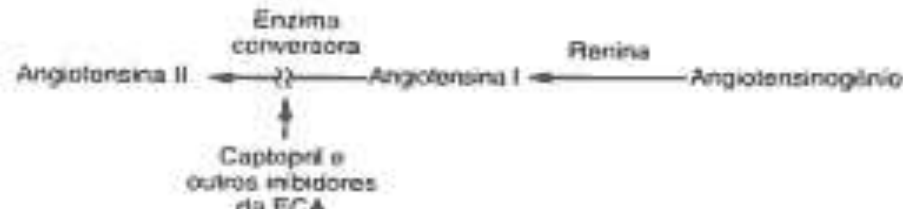
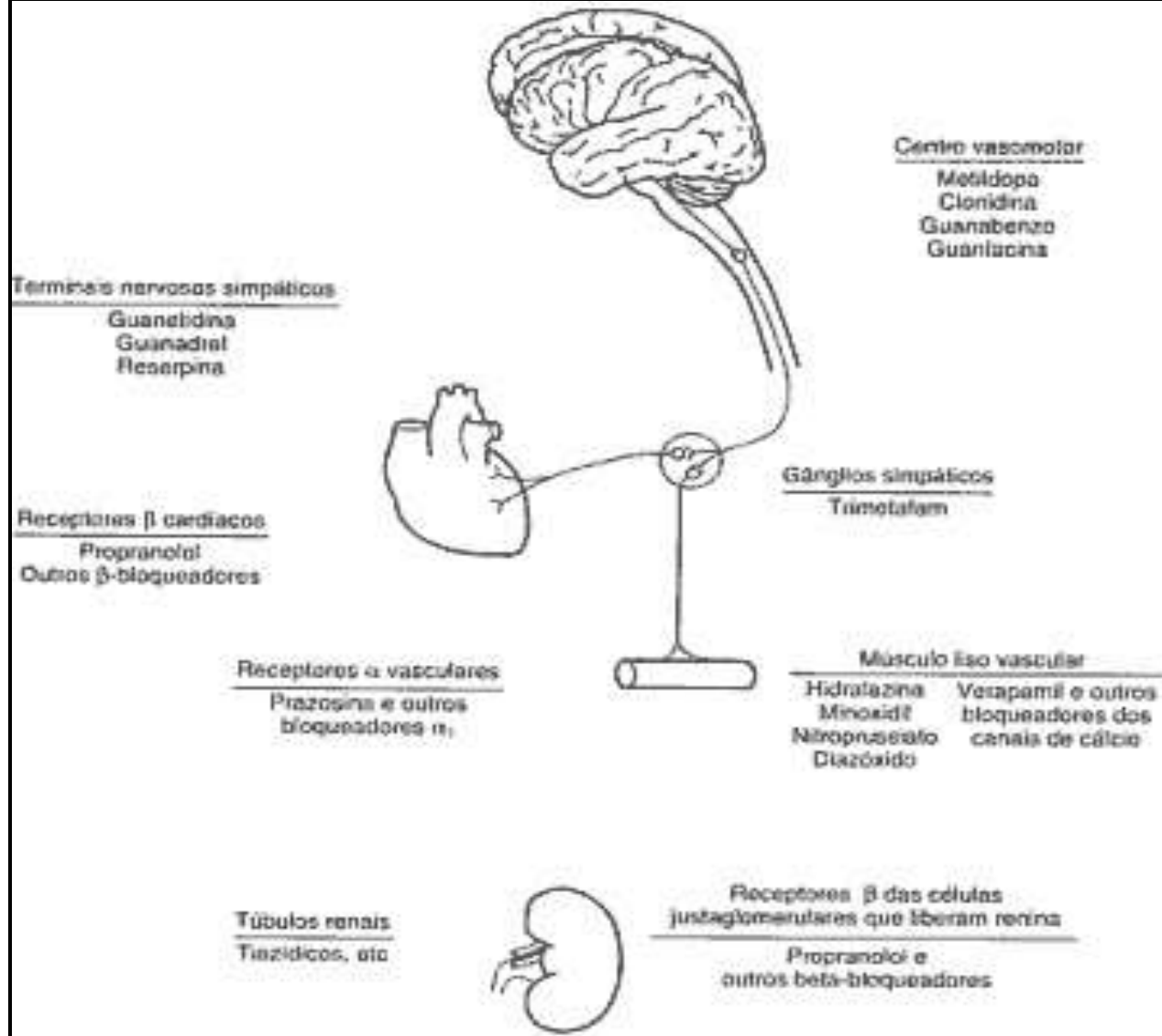
Tiramina

- É um subproduto normal do metabolismo da Tirosina no corpo e também é encontrada em elevadas concentrações em alguns alimentos fermentados como: queijo curado, vinho tinto, azeitonas, embutidos (salames,...)
- Chocolates não possuem tiramina mas sim a feniletilamina
- É inativada pela MAO do fígado e no intestino em sua maior parte
- Não deve ser usada concomitante com drogas do tipo IMAO

Adrenérgicos de Ação Indireta ou Mistos (segundos alguns autores)

- **Inibidores da captação:**
- São responsáveis pela exacerbação do potencial simpático noradrenérgico. Impedindo a captação essas drogas permitem e a NA ou adrenalina permaneçam ativas no espaço sináptico por mais tempo.
- São inibidores da captação 1: Antidepressivos tricíclicos (ex.: imipramina) e fenoxibenzamina, cocaína, e guanetidina.

Antiadrenérgicos



Antiadrenérgicos não antagonistas de receptores:

- **Reserpina:** Inibidor do armazenamento;
- **Guanetidina:** Inibidor da liberação;
- **a-metil-tirosina:** Inibe a tirosina-hidroxilase, enzima do processo limitante de síntese de catecolaminas:
- **Carbidopa:** Inibidor da enzima DOPA descarboxilase;
- **Metildopa:** Falso substrato, gera a a-metil-noradrenalina. Tem ainda ação em α_2 .

Antiadrenérgicos

- **Hipertensão:** Propanolol (principal), atenolol, alprenolol, oxprenolol, prazocin, etc.
- **Glaucoma:** Timolol
- **Estados de ansiedade**
- **Tireotoxicose:** b-bloqueadores
- **Continência urinária por hipertrofia benigna da próstata:** antagonistas α_1
- **Arritmias**
- **Doença Cardíaca Isquêmica**
- **Feocromocitoma**

Agentes Anti-hipertensivos

O débito cardíaco (quantidade de sangue bombeada pelo coração em um minuto) depende da Frequência Cardíaca e do Volume Sistólico.

A Resistência Vascular Sistêmica é determinada principalmente pelo diâmetro da luz do leito vascular.

Vale lembrar que o "aumento" da volemia determina também pressão nas paredes dos vasos.

- Assim, os diversos fármacos utilizados no controle da pressão arterial:

Antagonistas Adrenérgicos

- Alfa- Bloqueadores:

Apresentam efeito sobre a pressão arterial pois reduz o tono simpático dos vasos sanguíneos, o que resulta em diminuição da resistência vascular periférica. Isso causa taquicardia reflexa, em geral, em resposta à queda da P.A

- Beta- Bloqueadores:

- Reduzem a pressão arterial na hipertensão (cárdio-seletivos), não induzem hipotensão postural.s

Efeitos Adversos dos bloqueadores alfa:

- Hipotensão ortostática;
- Taquicardia reflexa;
- Vertigem;
- Disfunção sexual;
- Cefaléias;

Etc...

Efeitos Adversos dos Beta-bloqueadores

- Broncoconstrição;
- Disfunção sexual;
- Arritmias (com a retirada abrupta- “up-regulation” provável pelo uso da droga)
- Distúrbios metabólicos – diminuição da glicogenólise e da secreção de glucagon. Pode ocorrer hipoglicemia de jejum;
- Hipotensão; Bradicardia;
- Fadiga; sonolência

Controle fisiológico

