

SNA Parassimpático (colinérgicos e anticolinérgicos)

Soraia K P Costa

Scosta@icb.usp.br - Sala 337 – ICB-I/USP

Objetivos

1. Conceitos - SNA.
2. Comparar brevemente Anatomia e Fisiologia Básicas entre SNA Simpático e Parassimpático.
3. Conhecer estruturas drogas, receptores, mecanismos de ação e usos clínicos de drogas parassimpaticomiméticas.
4. Conhecer estruturas drogas, receptores, mecanismos de ação e usos clínicos de drogas parassimpaticolíticas.

Referências

1- Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Edited by H. Richard Adams. 8th ed. (2000). Iowa State University Press/AMES.

2- Pharmacology. H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter. 4th ed. (1999). Churchill Livingstone.

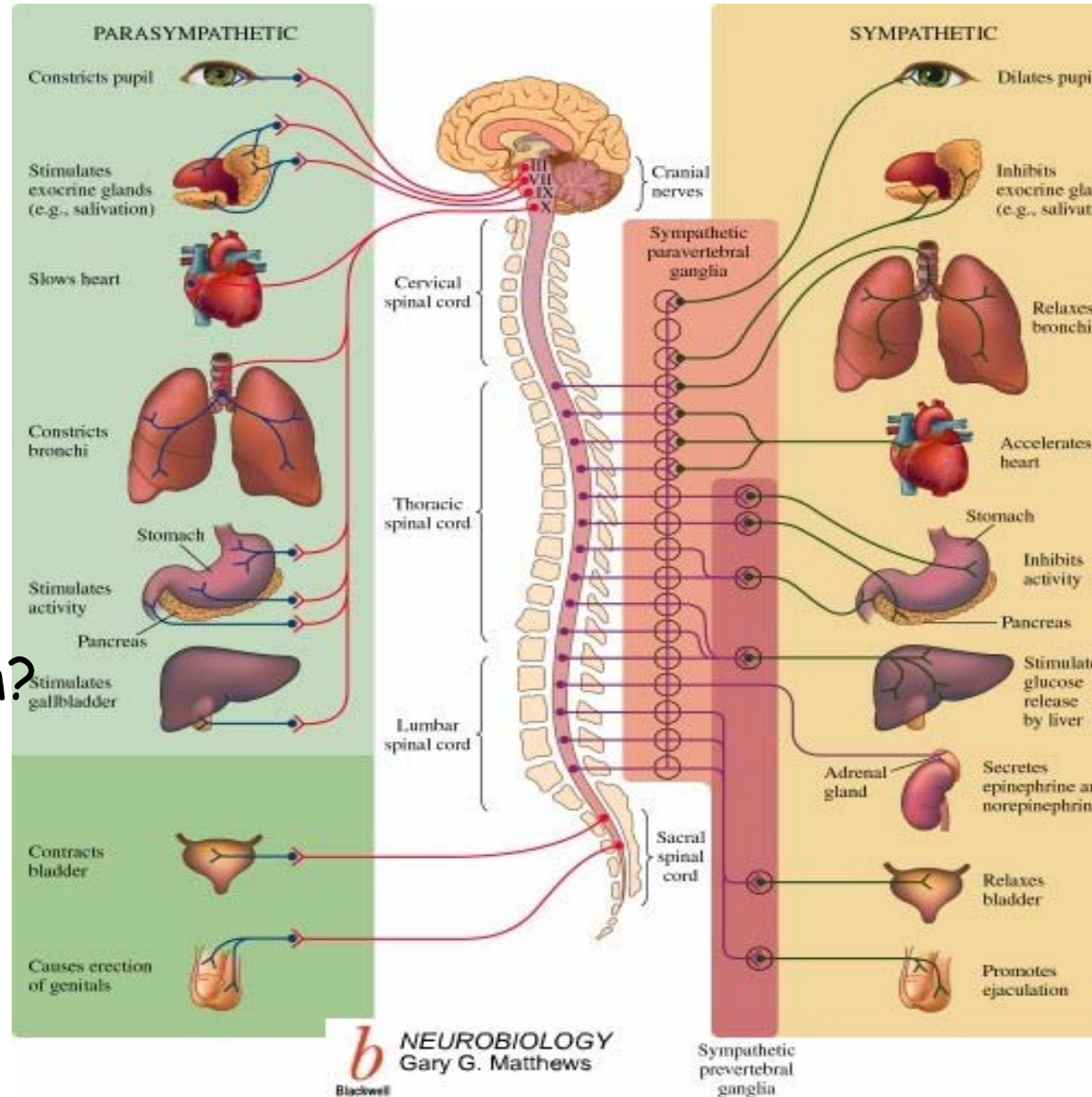
3- Farmacologia Moderna. Charles Craig, Robert E. Stitzel. 4th ed. Guanabara Koogan.

Estrutura - Sistema Nervoso Periférico

Nervos Cranianos
(12 pares)

Nervos Espinhais
(31 pares)

- Quais órgãos os nervos PS inervam?



Sistema Nervoso Autônomo (eferente)

Simpático

Predomina
principalmente
durante 'respostas
ativas'
stress, luta e fuga



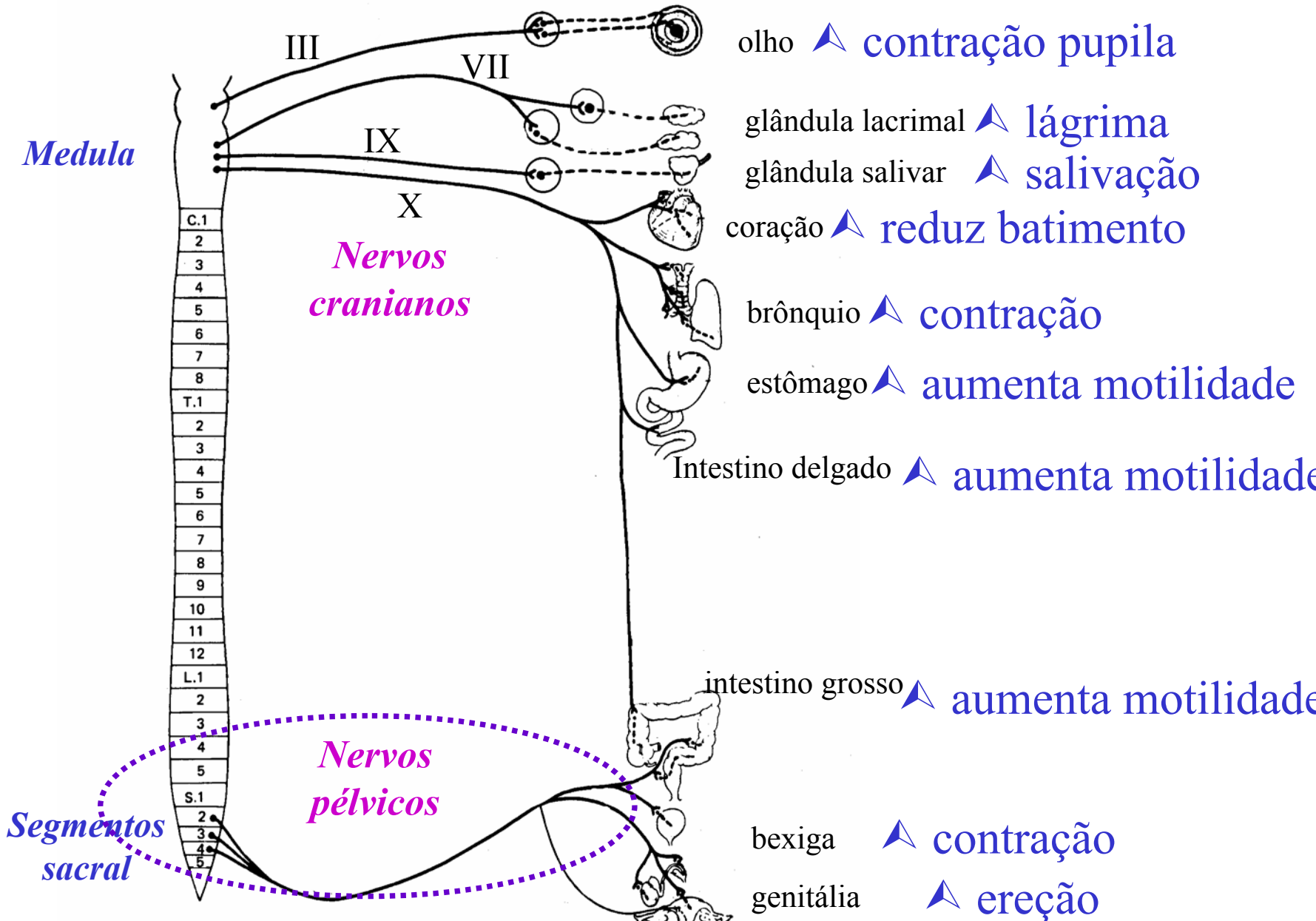
Sistema Nervoso Autônomo (eferente)

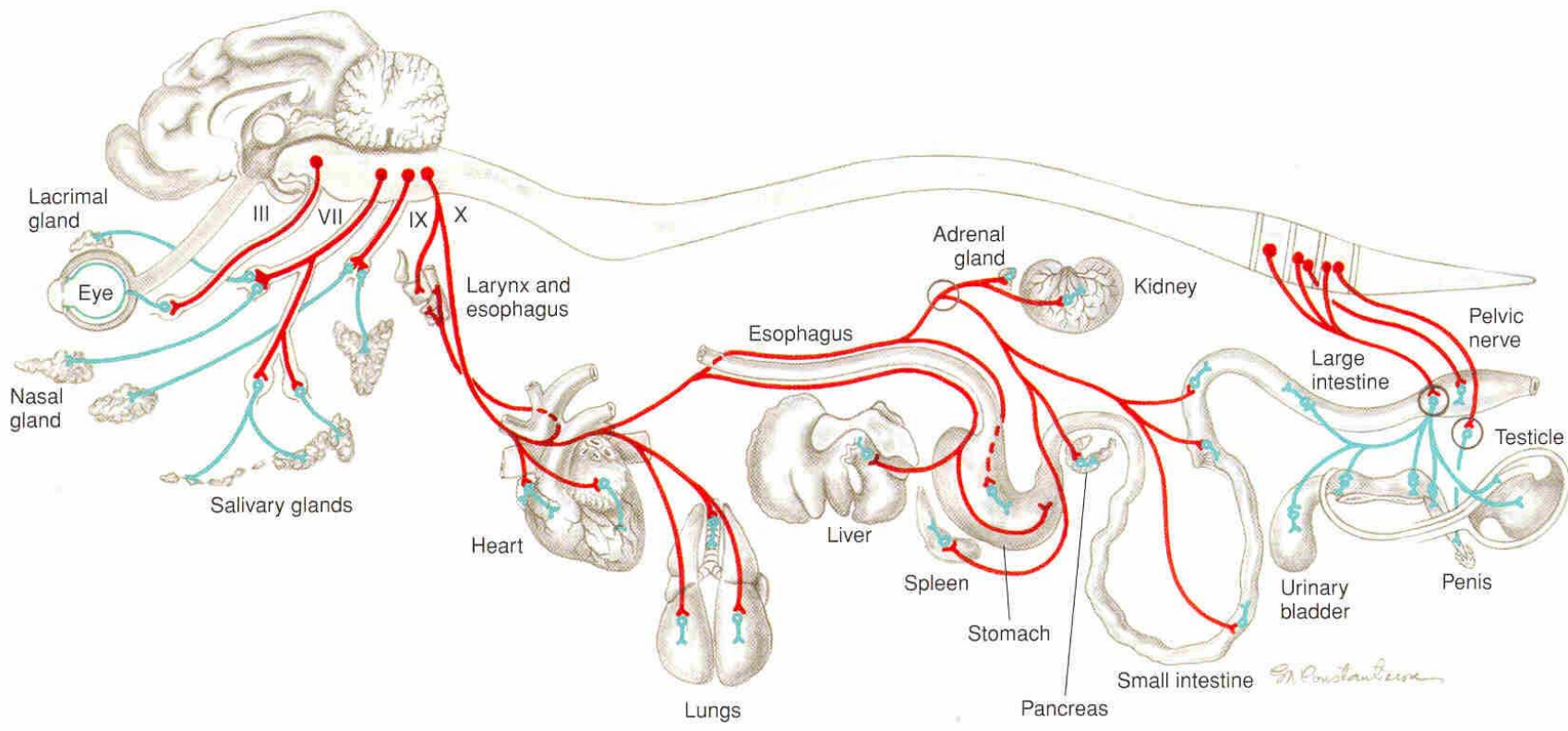
Parasimpático

Predomina
principalmente
durante 'respostas
passivas'
*saciedade, repouso e
digestão*



Sistema Nervoso Parassimpático

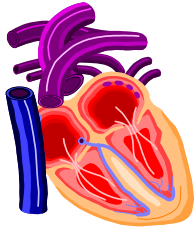




AÇÕES SN SIMPÁTICO vs PARASSIMPÁTICO

Ações opostas

Olhos



Midríase

↑ F.C.
↑ contratilidade

Miose

↓ F.C.
↓ contratilidade

Ações semelhantes ou sinérgicas

gl. salivar

(+) secreção

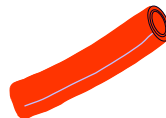
(+) secreção

órgãos sex

(+) ejaculação

(+) ereção

Inervação seletiva



-

Parassimpático vs Simpático

Olho:

Pupila

contração

dilatação

músculo ciliar

contração

pouco efeito

glândula lacrimal

secreta lágrima

pouco efeito

Glândula Salivar:

secreção

secreção

Coração:

frequência

reduz

aumento

força

pouco efeito

aumento

Vaso sanguíneo:

pouco efeito

contração

Brônquio:

contração

relaxa

Trato GI:

músculo longitudinal

contração

relaxa

esfínters

relaxa

contração

glândula

secreção

pouco efeito

Bexiga:

parede (detrusor)

contração

relaxa

esfínter

relaxa

contração

Útero

grávido

pouco efeito

contração

normal

pouco efeito

relaxa

Órgãos sexuais

ereção

ejaculação, tumescência

Rins

pouco efeito

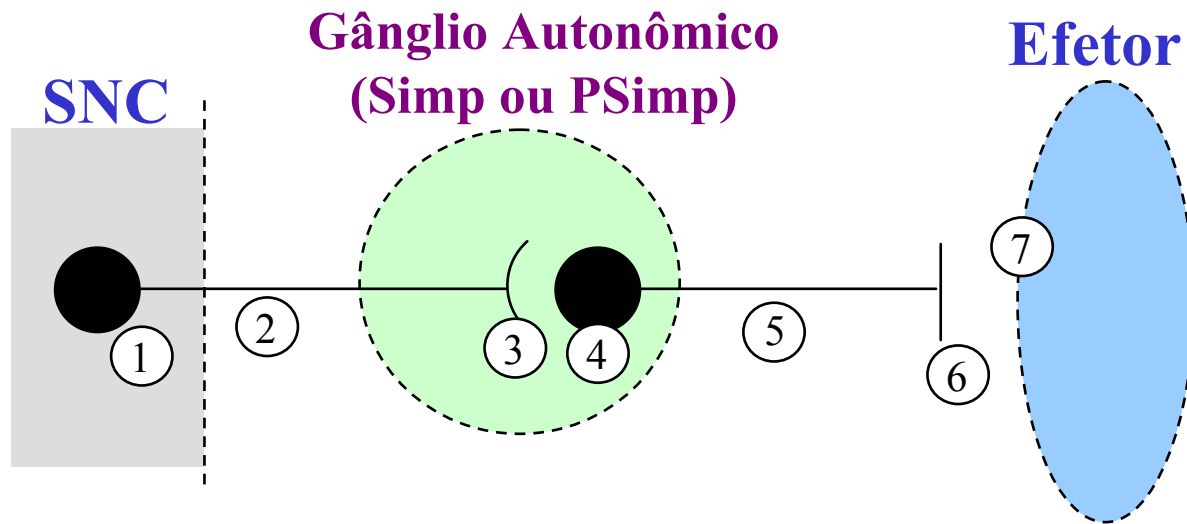
secreção renina

Fígado

pouco efeito

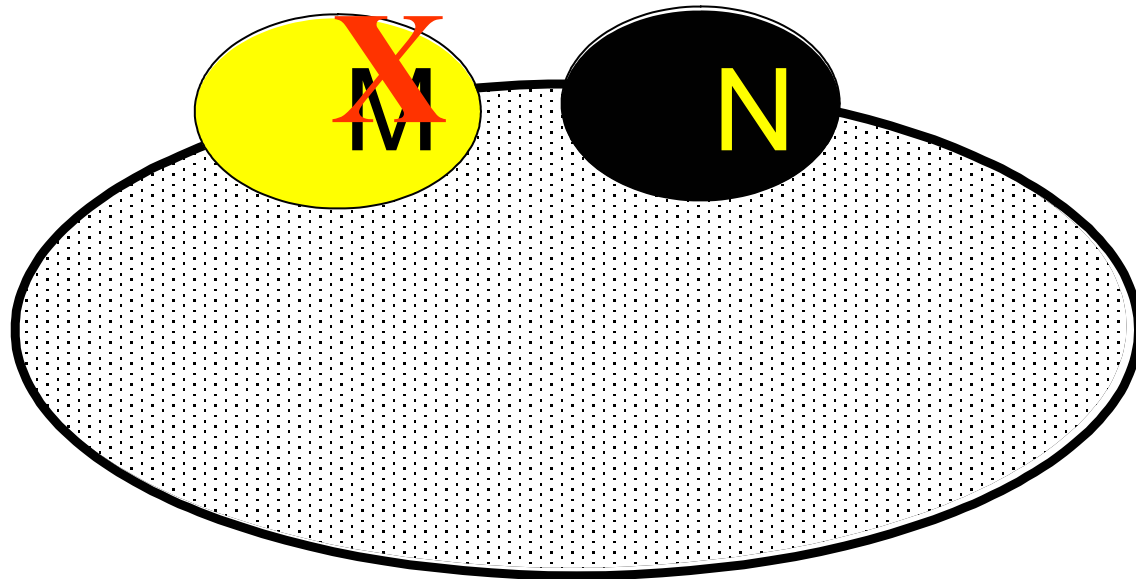
mobilização glicose

Comparação estrutura entre nervos Simpático e Parassimpático



	Simpático	Parassimpático
1. Corpo cel neurônio pre-ganglionar	torácico ou segmento lombar	Medula ou sacral
2. Axônio pre-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	Acetilcolina
7. Receptor da junção neuroefetora	α ou β adrenérgico	Muscarínico

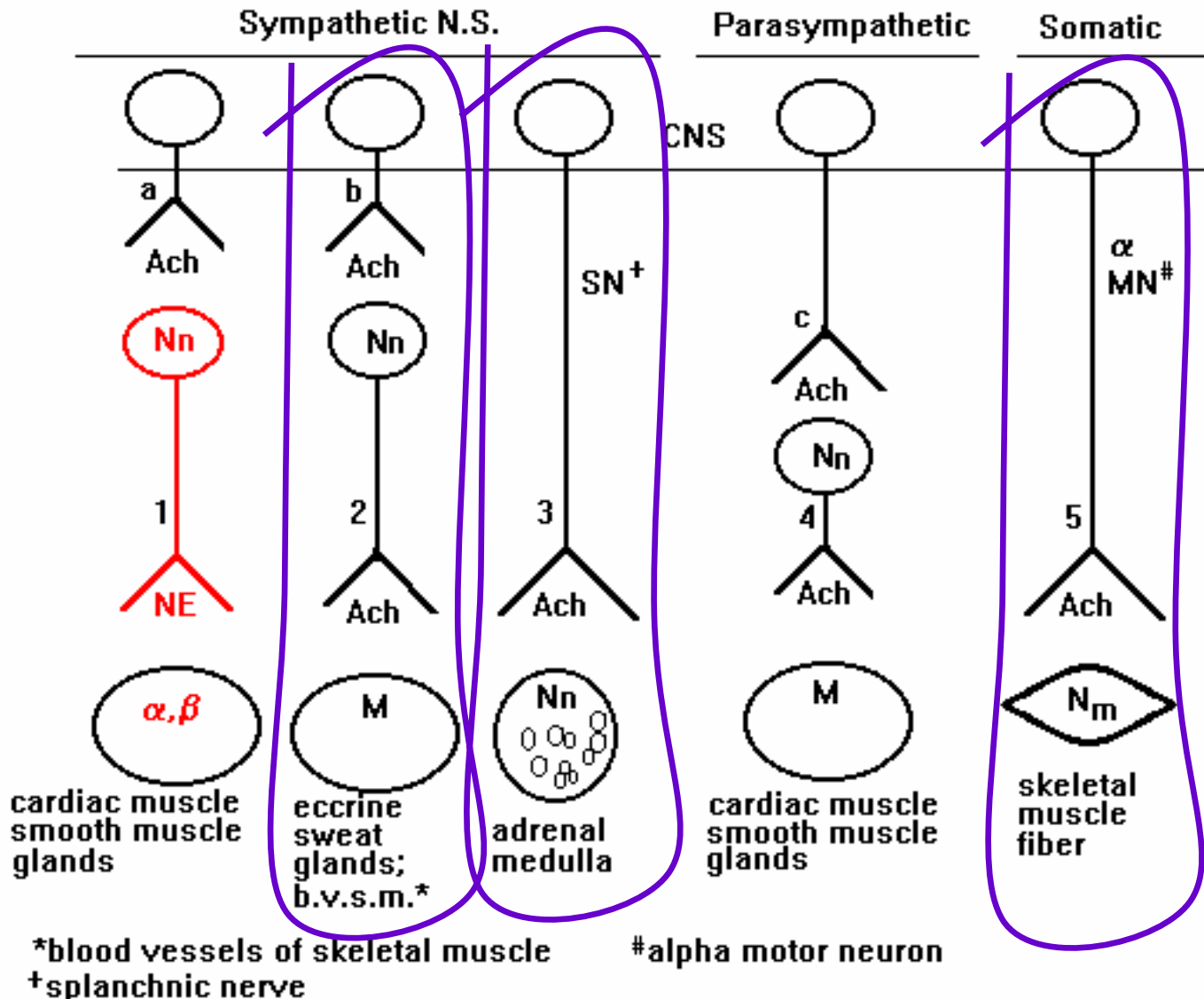
Acetilcolina atua em ambos receptores nicotínico (N) e muscarínico (M)



M bloqueado Predomina ações nicotínicas

- ❖ Estimulação de todos gânglios autônomos (S e PS).
- ❖ Estimulação de músculos voluntários.
- ❖ Secreção de catecolaminas da medula supra renal.

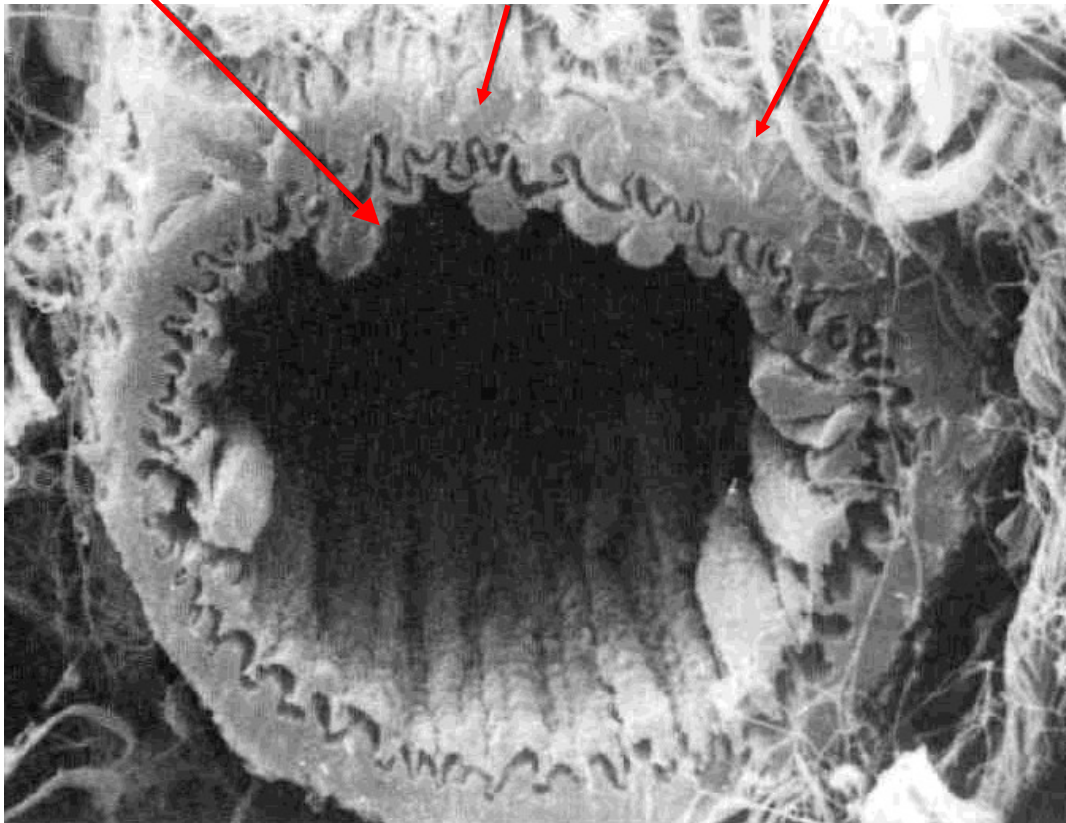
Ações da Ach via PS - Exceções (1)



Ações da ACh via PS - Exceções (2)

Vasodilatação

Endotélio **Músculo liso vascular** **Colágeno**

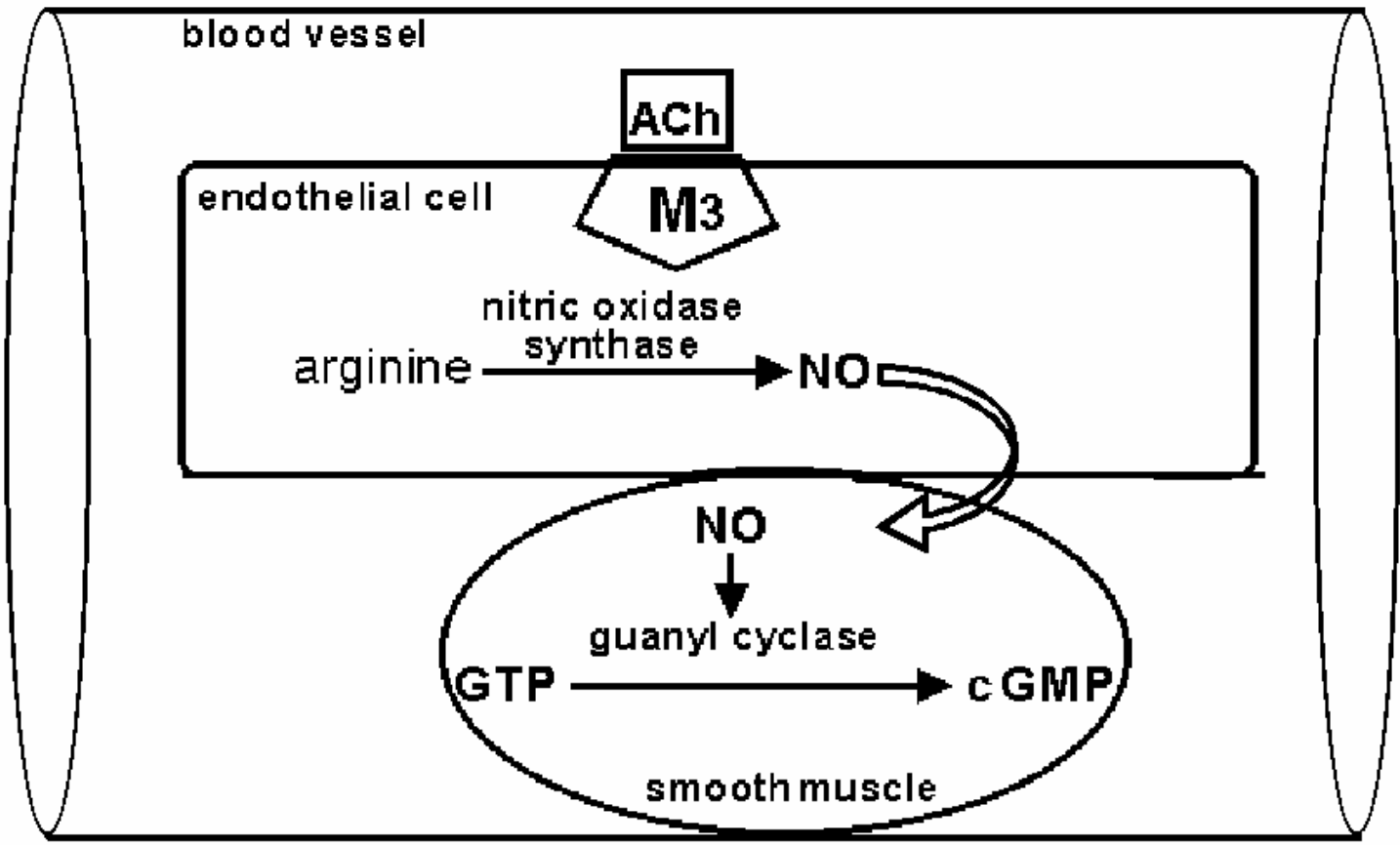


Agonista muscarínico atua via rec (M3) em cél endoteliais (revestem vasos sanguíneos).

As Cels endoteliais liberam óxido nítrico (NO) no músculo liso vascular - RELAXAMENTO.

(importância fisiológica dos receptores muscarínicos nas cels endoteliais ainda não é muito compreendida)

VASODILATAÇÃO – VIA NO



cyclic GMP → smooth muscle relaxation → vasodilation

Estrutura dos

RECEPTORES

Subtipos de Receptores N e M



(Ionotrópico) **NICOTÍNICO**

(Metabotrópico) **MUSCARÍNICO**

Nn

Gânglio Auton.
Medula adrenal

M1

Gânglio Auton.
Tecido gástrico

Nm

Placa terminal
JNM

M2

Músculo
cardíaco

Nn # Nm

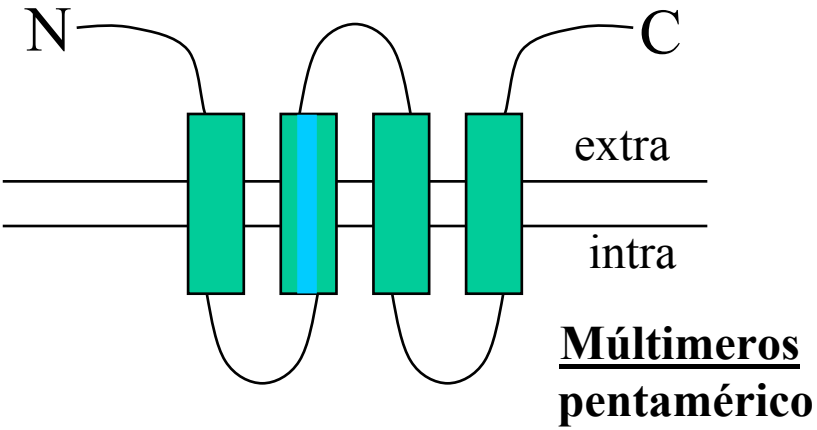
M3

Músculo liso,
Glândulas

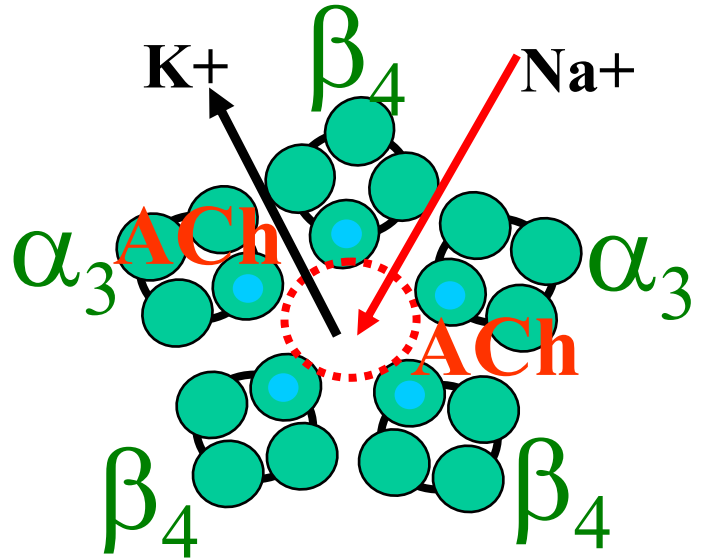
M4, M5

SNC??

Estrutura do Receptor Nicotínico - Gânglio Autônomo



Cinco subunidades formam o canal catiônico não específico



Fibra pré-ganglionar

“pequena liberação do conteúdo vesicular”

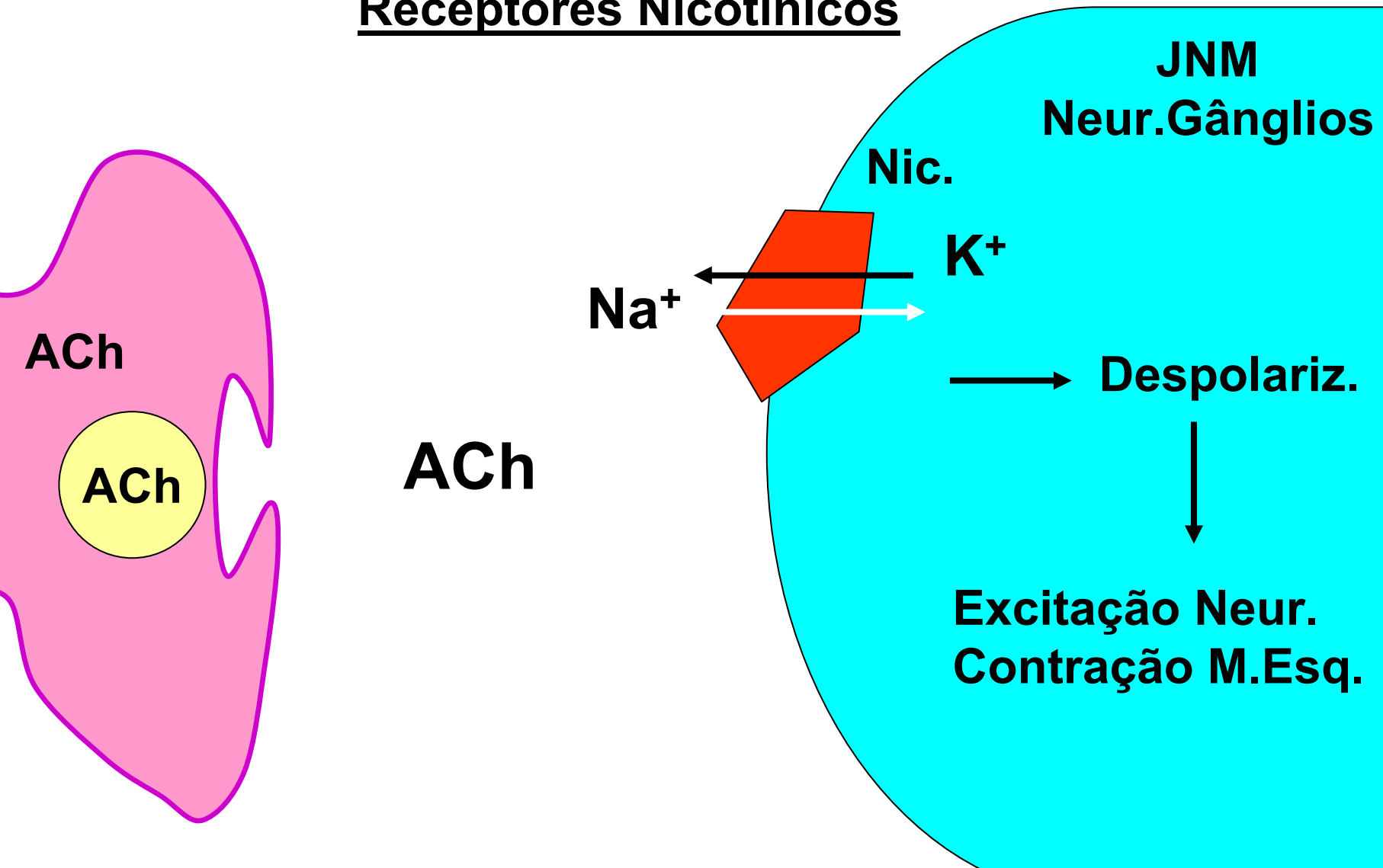
liberação de ACh

Nn

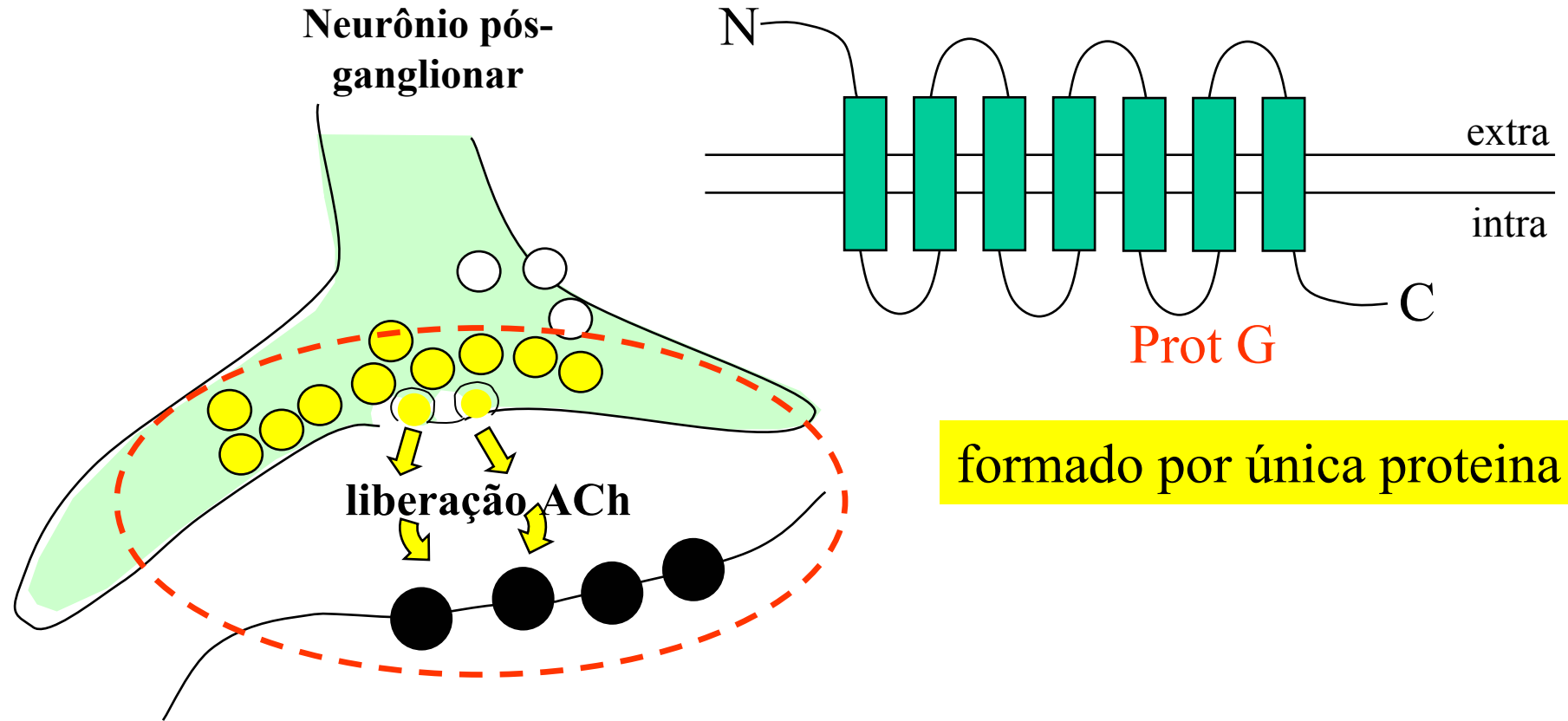
Os receptores presentes na membrana pós-sináptica dos dendritos do neurônio pós-ganglionar são NICOTÍNICOS (Nn).

Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina

Receptores Nicotínicos



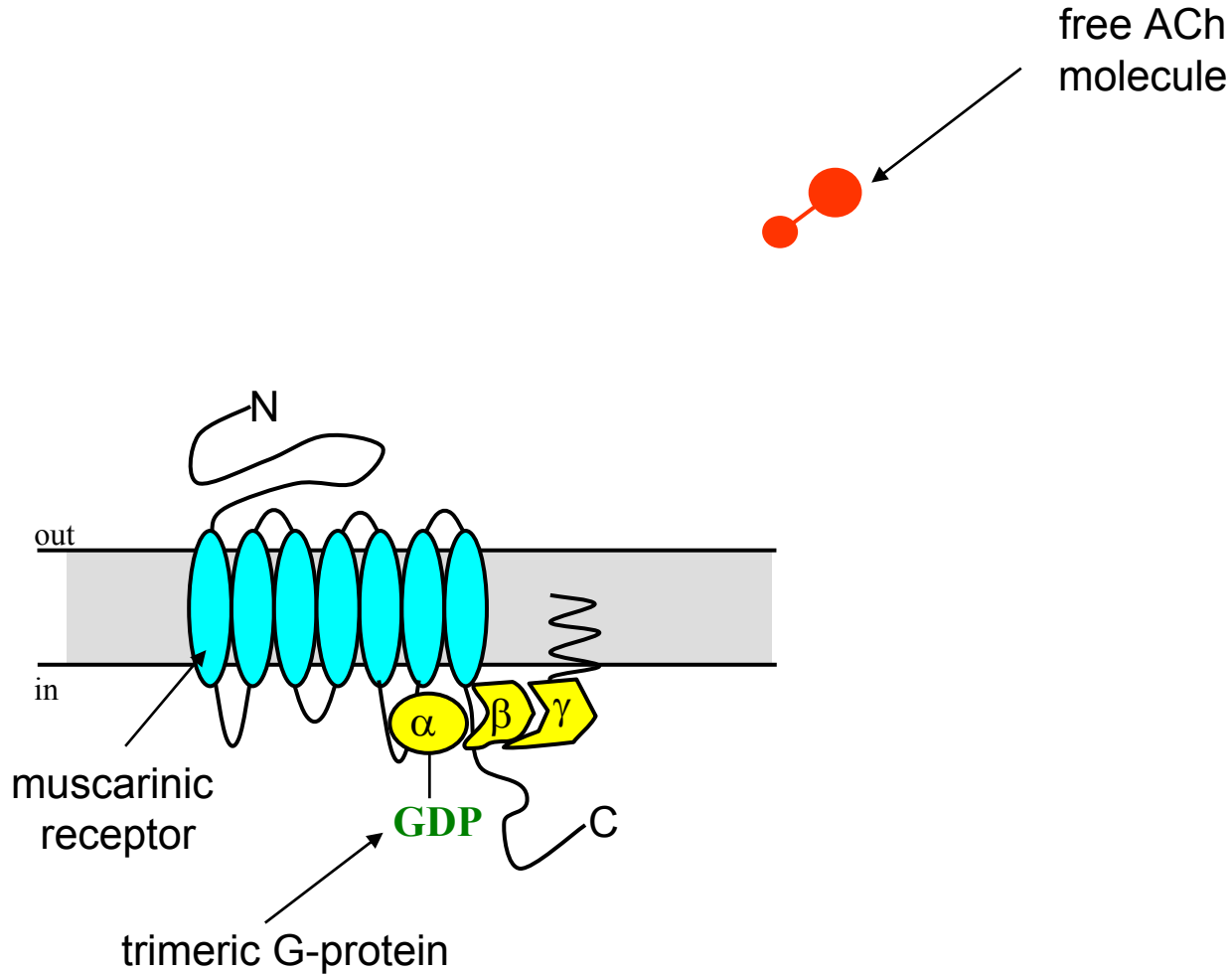
Estrutura do Receptor Muscarínico - Junção Neuro-efetora



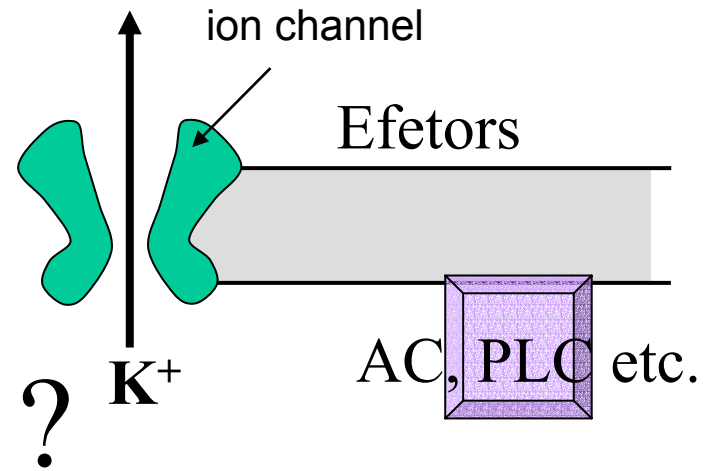
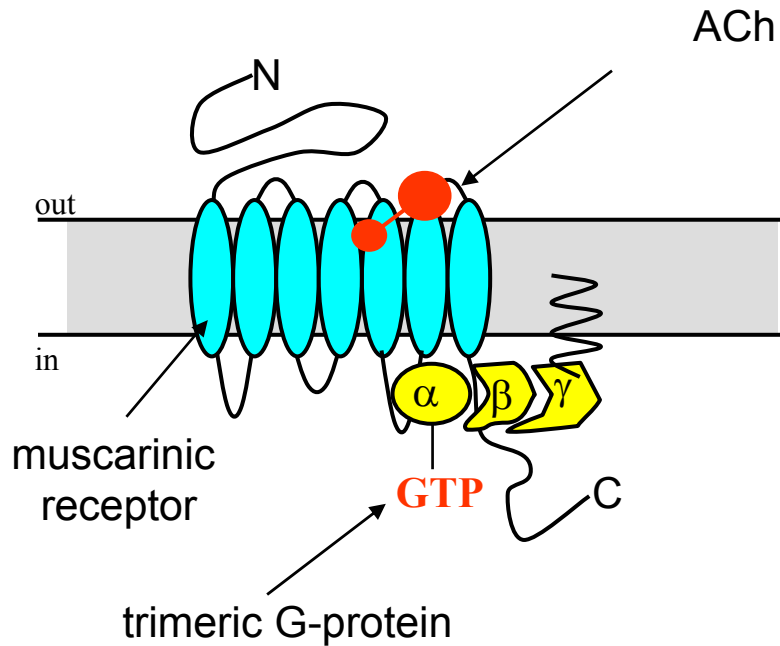
formado por única proteína

Os receptores pós-sinápticos na membrana das células da junção neuro-efetora ganglionar das fibras parassimpáticas são MUSCARÍNICOS.

Mecanismo de Transdução de Sinais

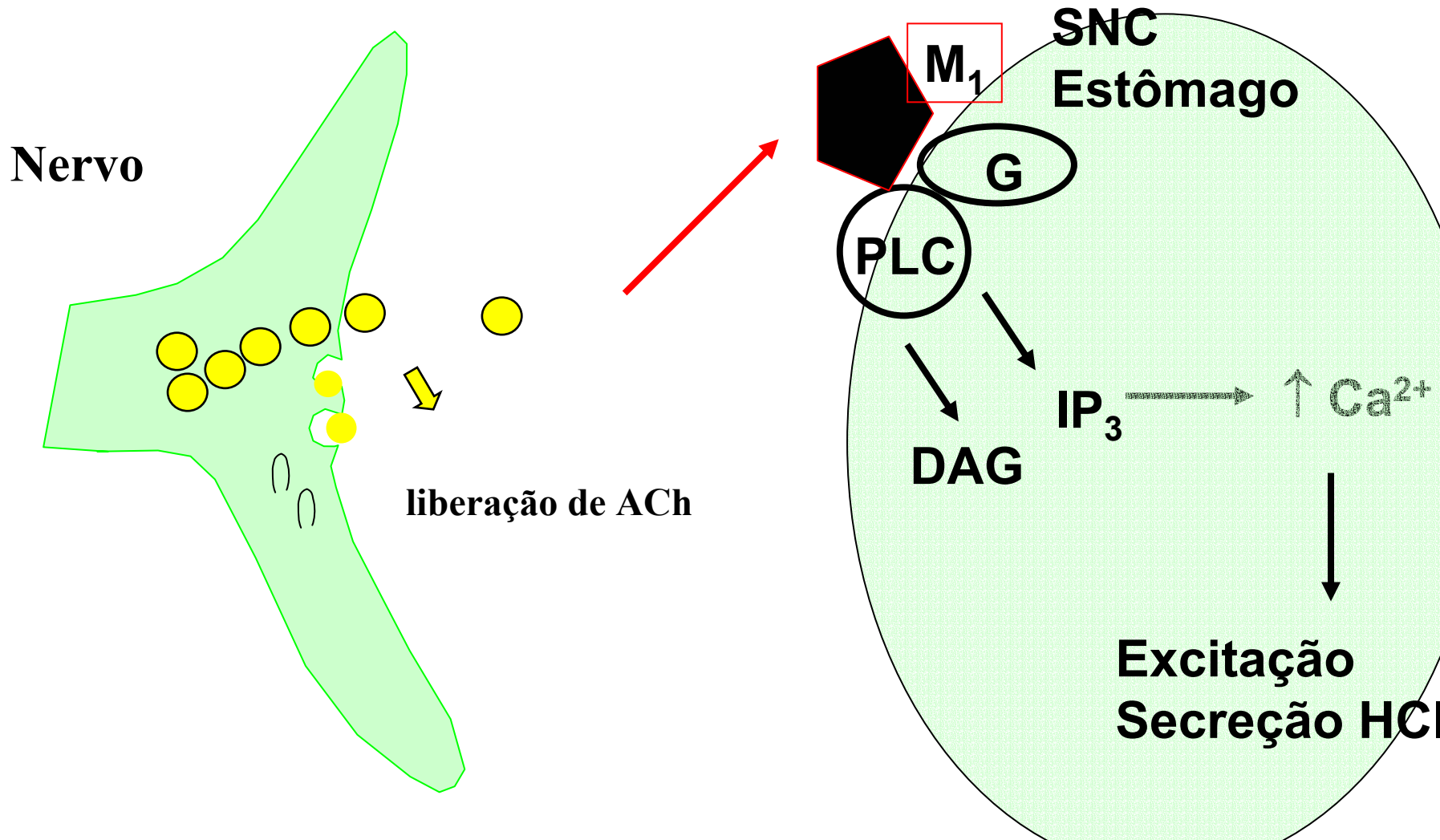


Mecanismo de Transdução de Sinais



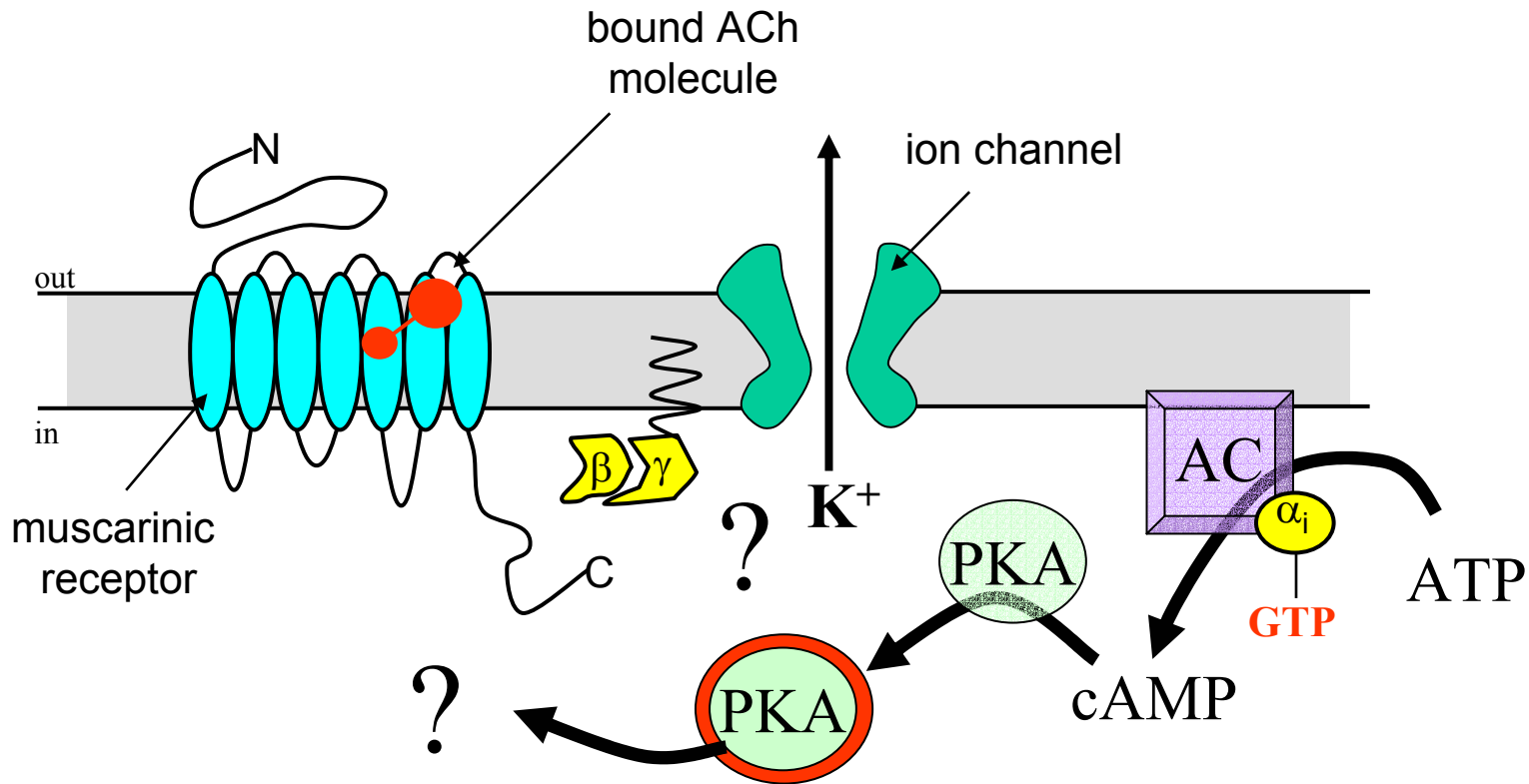
Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina

Receptores Muscarínicos



Mecanismo de Transdução de Sinais

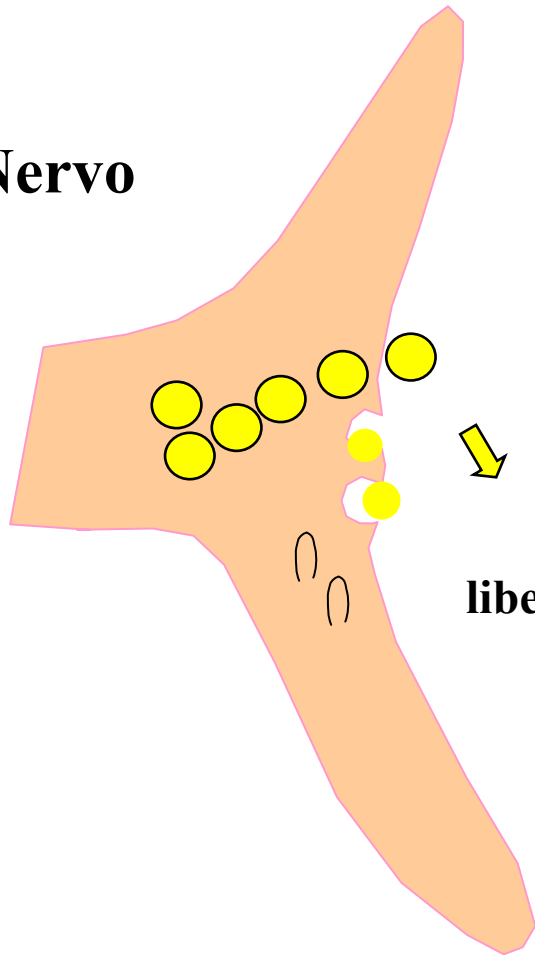
e.g. M_2 (cardiac) coupled via G_i



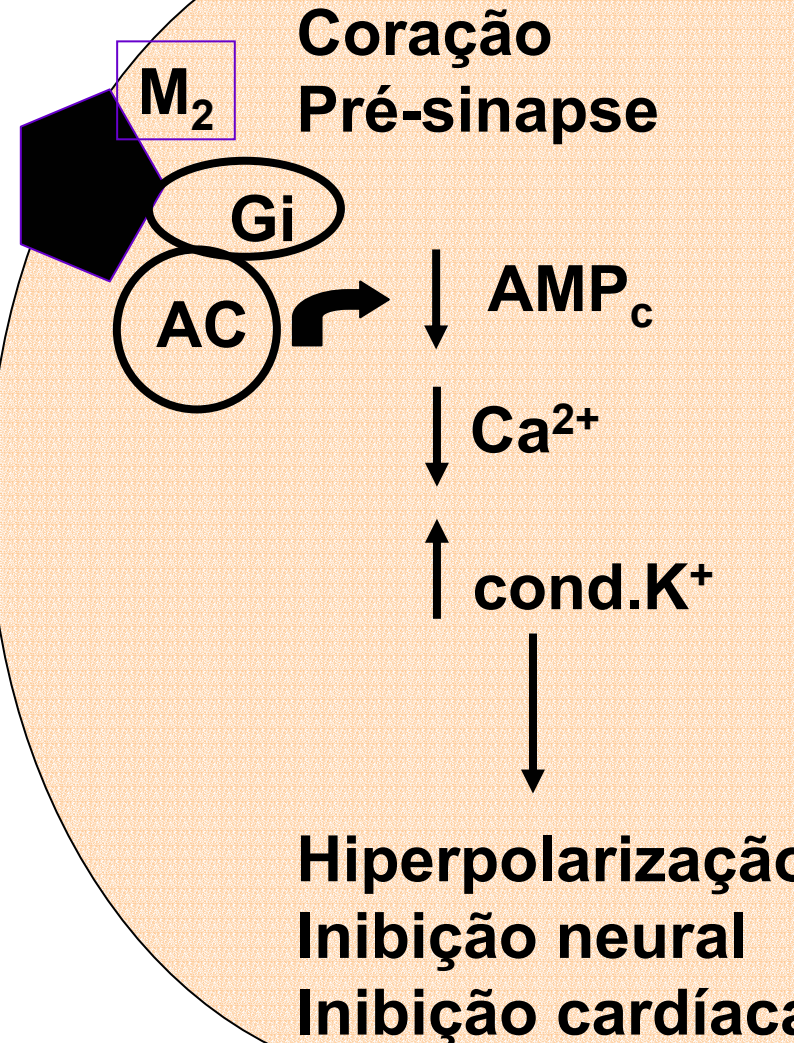
Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina

Receptores Muscarínicos

Nervo



liberação de ACh



Coração
Pré-sinapse

M₂

Gi

AC

↓ AMP_c

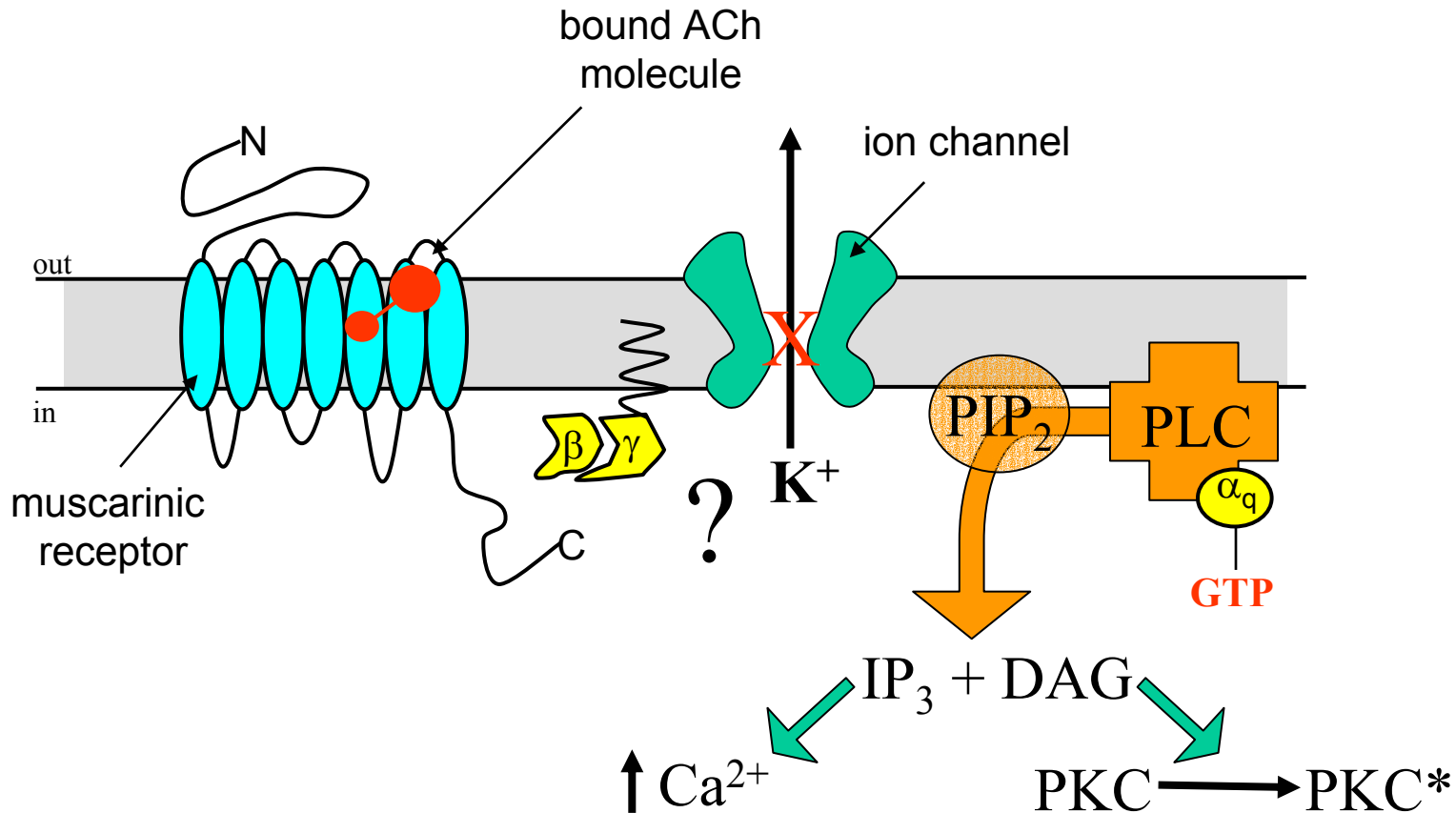
↓ Ca²⁺

↑ cond.K⁺

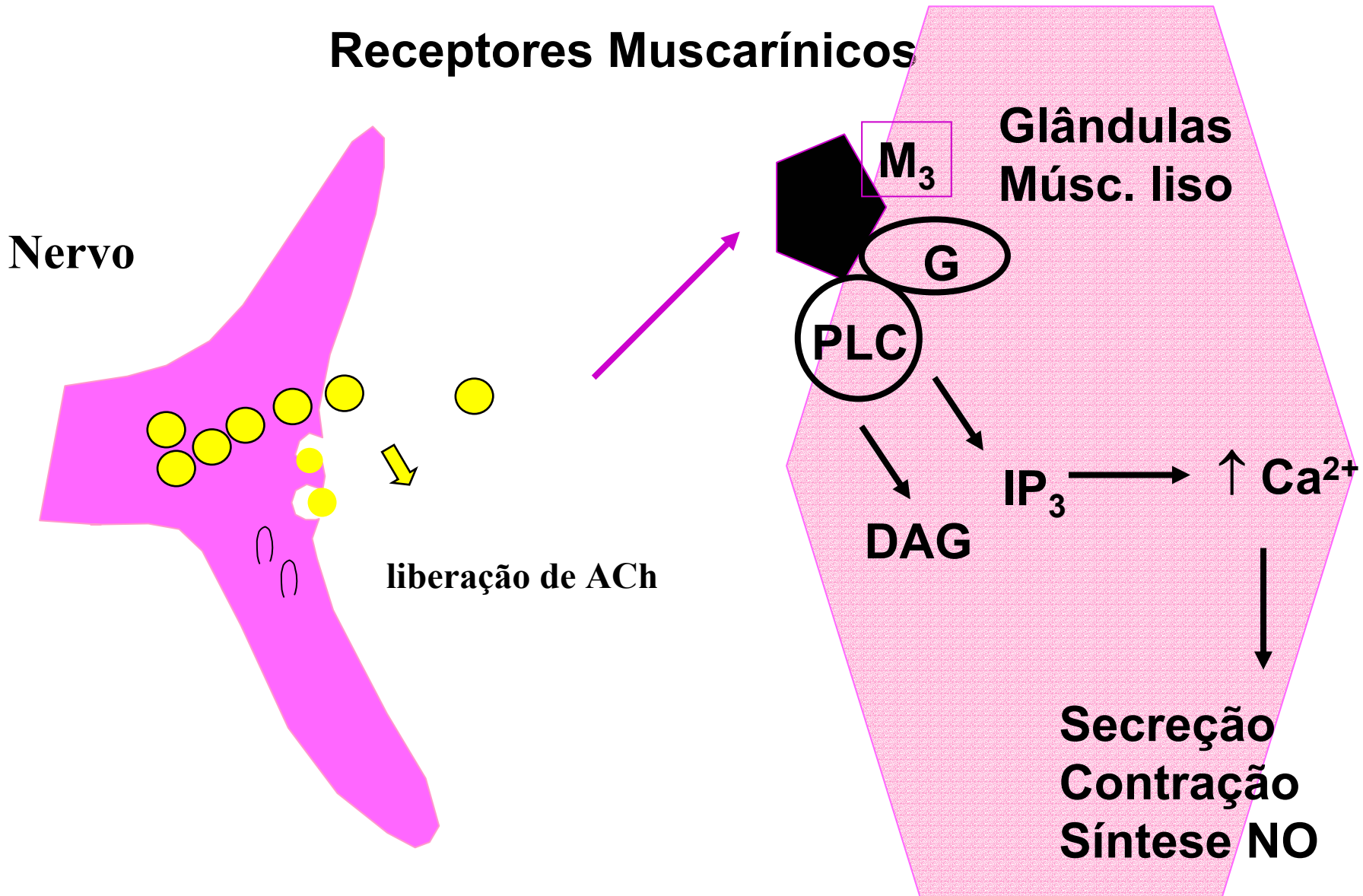
Hiperpolarização
Inibição neural
Inibição cardíaca

Mecanismo de Transdução de Sinais

e.g. M_3 (smooth muscle, glands) coupled via G_q



Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina



Resumo - Mecanismo de Transdução do Receptor Junção Neuro-efetora

M1	geralmente G_q/G_{11}	Ativa PLC	$\uparrow [Ca^{2+}]_i$, $\uparrow PKC$ fecha canais K^+ (M corrente)
M2	geralmente G_i	Inibe adenilato ciclase	$\downarrow cAMP$, $\downarrow PKA$ Abre canais K^+ (G_{IRK})
M3	geralmente G_q	Ativa PLC	$\uparrow [Ca^{2+}]_i$, $\uparrow PKC$, $\uparrow cGMP$
M4	presume-se G_i	Inibe adenilato ciclase	
M5	presume-se G_q/G_{11}	Ativa PLC	

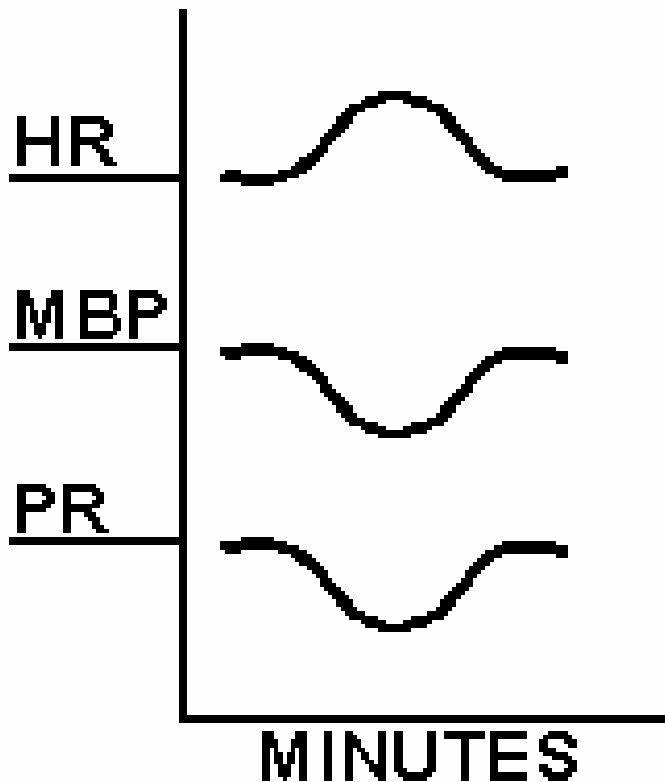
Resumo - Consequências Fisiológicas da Estimulação dos Receptores Muscarínicos

- Redução frequência cardíaca (M2)
- Vasodilatação (M3) (cels endoteliais - (NÃO depende PS)).
- Aumento salivação e lacrimejamento (M3)
- Contração do músculo liso (M3)- leva ao aumento da motilidade gástrica, contração da bexiga e broncoconstrição.
- Aumento suco gástrico (M1) e secreção do muco (M3)
- Constrição da pupila e contração do músculo ciliar (M3)
- Promove sudorese (M3) (NÃO é PS)
- Efeitos SNC - excitação, ganho memória (M1), tremor (M2)

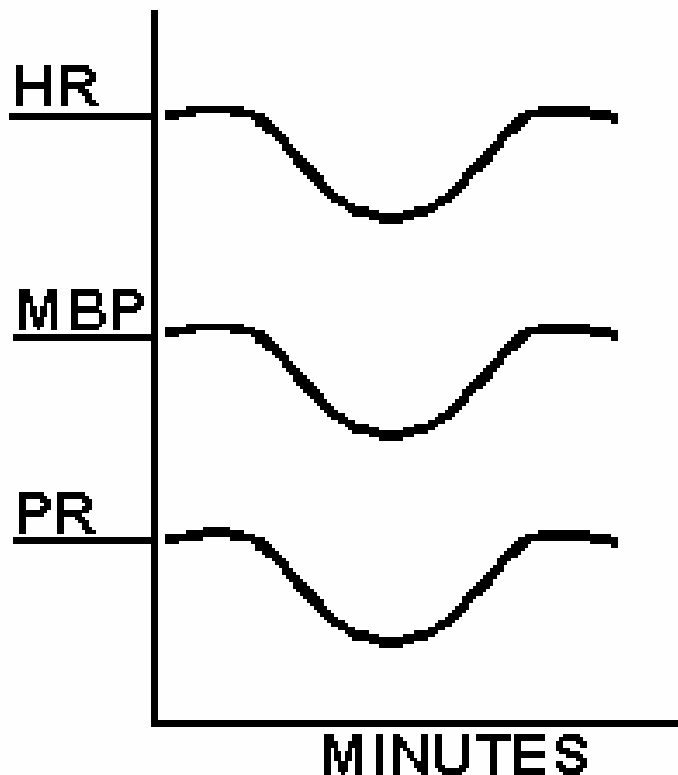
Respostas Cardiovasculares à Acetilcolina



Baixas doses

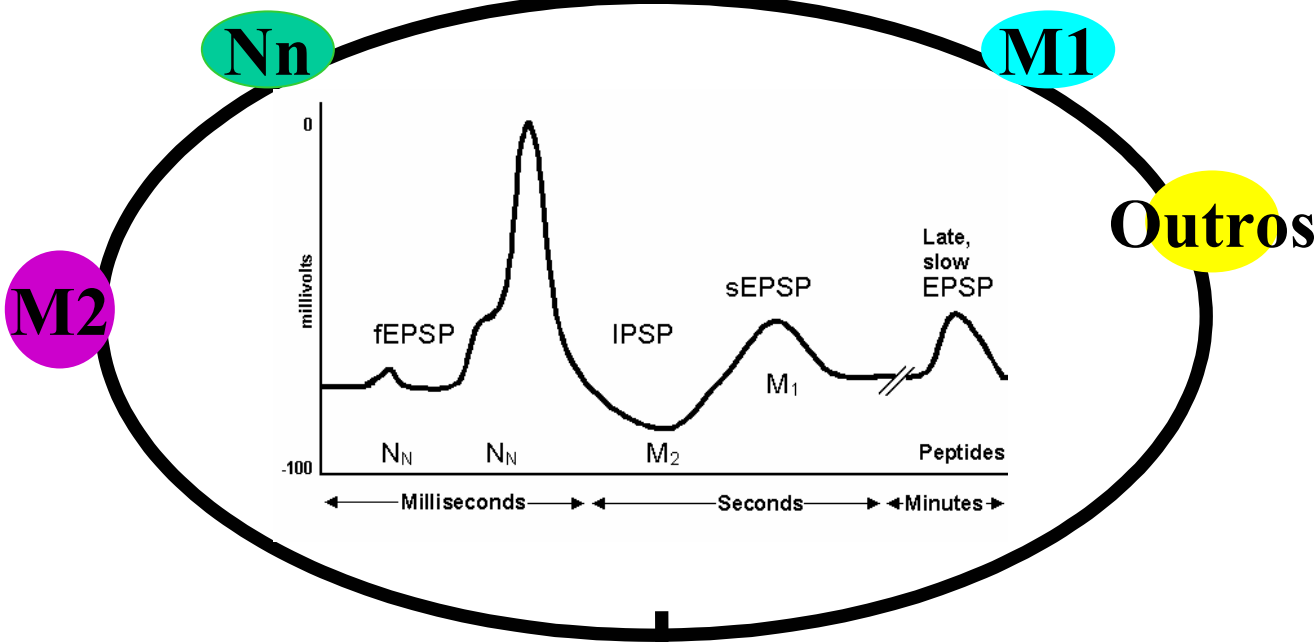
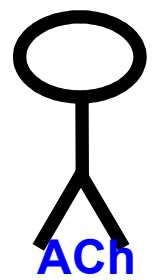


Altas doses



Mecanismo de Transmissão - Gânglio Autônômico

Neurônio pré-ganlionar



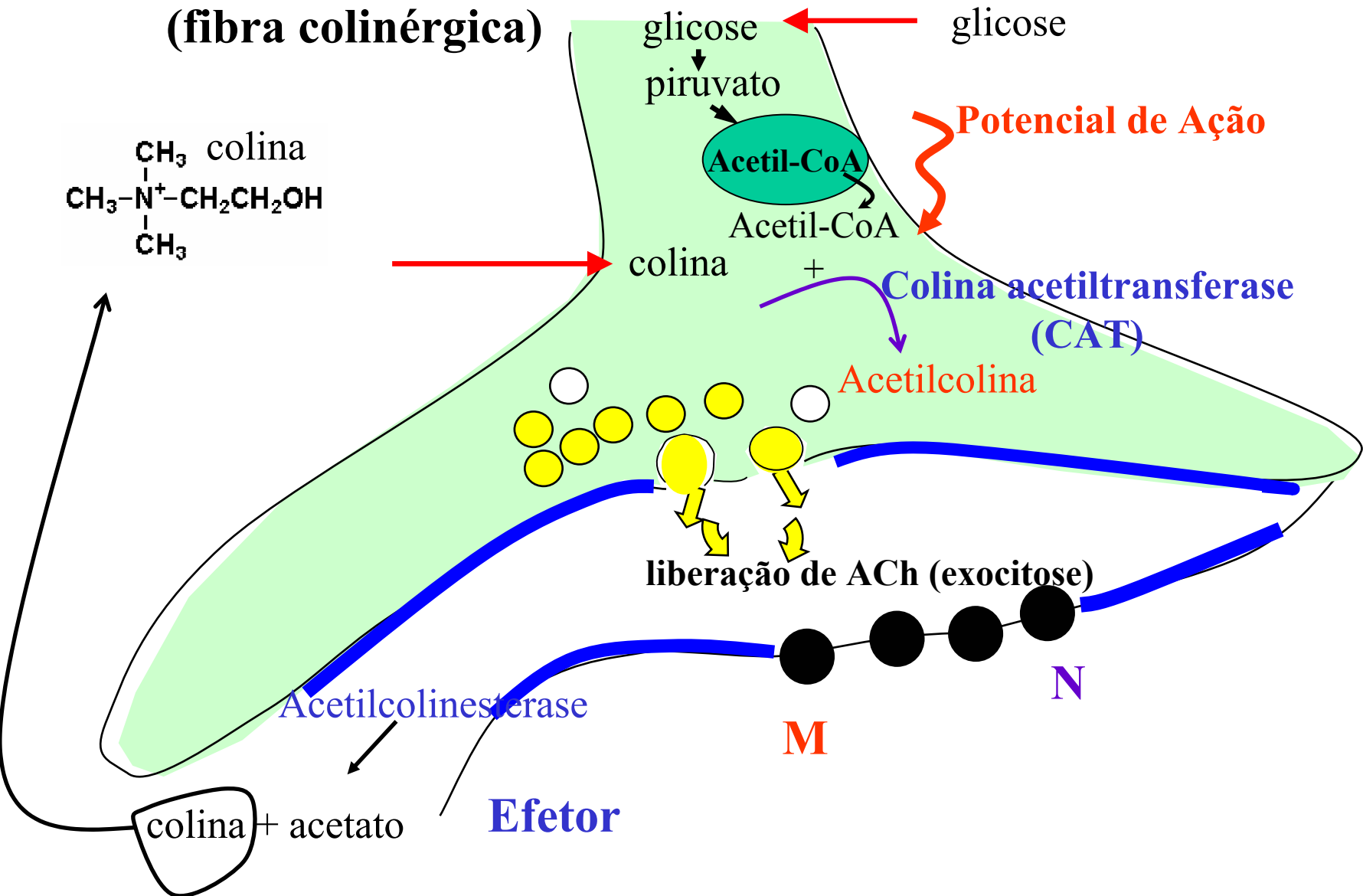
Neurônio pós-ganlionar (S ou PS)



Etapas na Transmissão Neuroquímica - ACh

1. Síntese do Transmissor
2. Armazenamento
3. Liberação por um potencial de ação
4. Interação do transmissor com os receptores na célula efetora (alteração-resposta)
5. Remoção rápida do transmissor da vizinhança dos receptores
6. Recuperação da célula efetora ao estado inicial.

Síntese, Armazenamento, Liberação e Remoção da ACh





Parassimpaticomiméticas

- Relação estrutura-atividade
- Mecanismos de ação
- Usos clínicos

❖ Drogas que produzem respostas de órgãos terminais semelhantes às produzidas pelo estímulo de neurônio parassimpático pós-ganglionar ou estimulam os efeitos da ACh.



❖ Outros termos: **Colinomiméticas, agonistas Colinérgicas, agonistas muscarínicas**

❖ Mecanismos:

- Ação direta (ex.: atua diretamente via receptor M/N)
- Ação Indireta (ex.: inibidores da colinesterase)

Efeitos de drogas - transmissão colinérgica

- i) Agonistas Muscarínicos - **mimetizam** (ex. Carbacol)
- ii) Antagonistas Muscarínicos - bloqueiam
- iii) Estimuladores Ganglionares - **mimetizam** (ex. Nicotina)
- iv) Bloqueadores Ganglionares - bloqueiam respostas
- v) Bloqueadores Neuromusculares - bloqueiam Ach
- vi) Anti-Colinesterásico - **previne degradação Ach** (ex. Neostigmina).
- vii) Outros (**Bloqueadores de canais iônicos, 4-aminopiridina**).

Agentes Colinomiméticos

Ação Direta

Agonistas de Receptor

Ésteres da Colina
(betanecol, carbacol, metacolina)

Alcalóides
(pilocarpina, muscarina, oxotremorine, nicotina)

ACETILCOLINA

Ação Indireta

Inibidores da Colinesterase

Carbamatos
(neostigmina, fisostigmina)

Organofosfatos
(isofluorato, ecotiofato)

Classificação das drogas ação direta

Tipo de Receptor

- √ **MUSCARÍNICAS**
 - muscarina = *Amanita muscaria*
 - estimulação parassimpática

- √ **NICOTÍNICAS**
 - gânglios autonômicos
 - musculatura voluntária
 - secreção de Adr (supra renal)

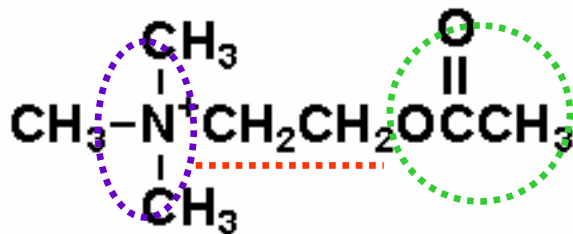


COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA
(ÉSTERES DA COLINA)



Relação Estrutura-Atividade

Ésteres da colina



Seletividade
Musc **Nic**

Hidrólise (AChE)

+++

+++

+++

1- Acetilcolina

2- Carbacol

++

+++

-

3- Metacolina

+++

+

++

4- Betanbecol

+++

-

-

Relação Estrutura-Atividade Ésteres da colina

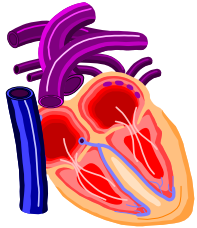


❖ Moléculas sintéticas foram desenvolvidas com base na ACh; entretanto procurou-se criar especialmente:

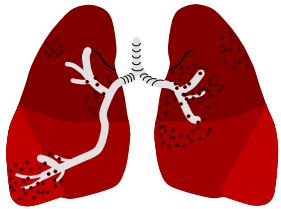
- 1) Redução da susceptibilidade da molécula à hidrólise (AChE)
- 2) Atividade relativa nos receptores M (seletividade)

Efeitos Farmacológicos - Ésteres da Colina

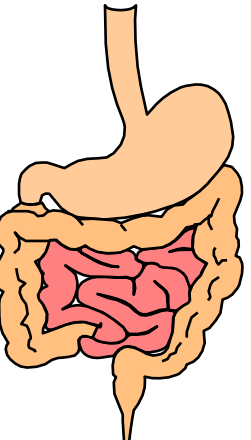
Olho → **Miose (contração músculo constritor pupilas)**
Reduz PIO – portador glaucoma (contraí músculo ciliar)



→ **↓ F.C.**
↓ contratilidade átrio (reduz D.C.)
Vasodilatação (via NO)
DC + vasodilatação = queda PA

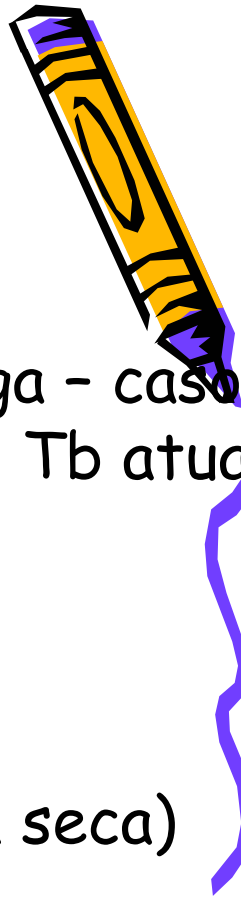


→ **broncoconstrição**



→ **-↑ Motilidade peristáltica TGI (causa cólicas)**
(+) secreção HCl
-causa dilatação esfínteres (incontinência urinária)
(+) secreção glândulas (sudorese, lacrimejamento, salivação)

Usos Terapêuticos (1)



TGI/Urinarío

❖ - **Betanecol (Urecholine) *** - Hipotonia TGI e bexiga - caso de retenção urinária (pós-operatório e neurogênica). Tb atua como estimulador da motilidade TGI (v.o./s.c.).

Odontologia

❖ **Cevimeline (Evoxac)** - sialogogo (xerostomia=boca seca)

Cardiovascular

❖ Suprime taquicardia atrial (inibe atividade marcapasso)

* Resistente colinesterase

Usos Terapêuticos (2)



Oftalmologia

- ❖ **Cloreto de ACh (*Miocho*)** - miose rápida (ex.: cirurgia catarata)
- ❖ **Carbacol (*isopto cachol*)** - glaucoma (reduz pio) e causa miose (cirurgia oftálmica)

Diagnóstico

- ❖ **Metacolina*** - instrumento de diagnóstico (ex.: disautonomia, envenenamento pelo alcalóide Beladona e teste de reatividade das vias aéreas em indivíduos asmáticos).

* Resistente à ação da colinesterase

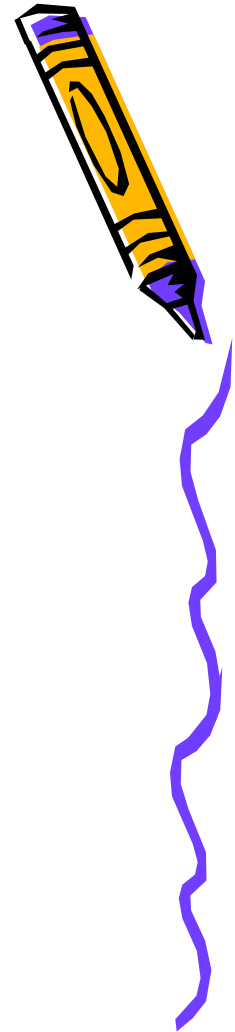
Contra-indicação - Ésteres da Colina



- ❖ Hipertiroidismo (causa arritmia)
- ❖ Asma (aumenta reatividade das vias aéreas)
- ❖ Insuficiência Coronariana (aumenta queda da resistência periférica)
- ❖ Úlcera péptica (\uparrow atividade TGI/secção HCl)
- ❖ Obstrução mecânica da bexiga ou TGI (força esvaziamento)

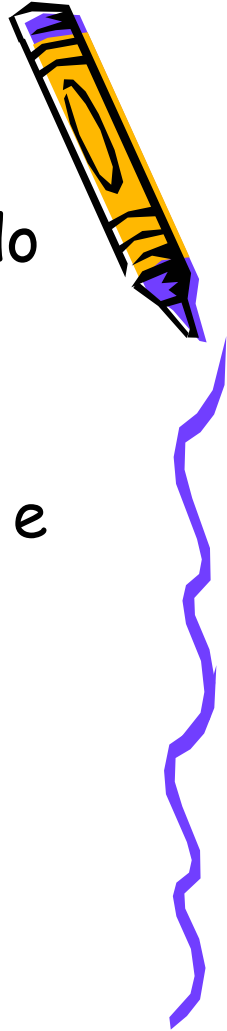
Efeitos adversos - Ésteres da Colina

- ❖ Rush cutâneo
- ❖ Sudorese (diaphoresis)
- ❖ Cólicas abdominais
- ❖ Contrações bexiga
- ❖ Espasmos na acomodação visual
- ❖ Miose
- ❖ Cefaléia
- ❖ Salivação
- ❖ Broncoespasmo
- ❖ Lacrimejamento
- ❖ Hipotensão
- ❖ Bradicardia



Interações Medicamentosas

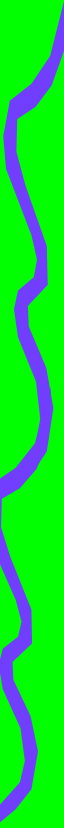
- ❖ Procainamida + quinidina antagonizam o efeito do **Betanecol**.
- ❖ Bloqueador ganglionar + **Betanecol** = queda PA e alterações abdominais graves.
- ❖ **Betanecol** + depletors de 5-HT = hipotermia grave



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA

(ALCALÓIDES)

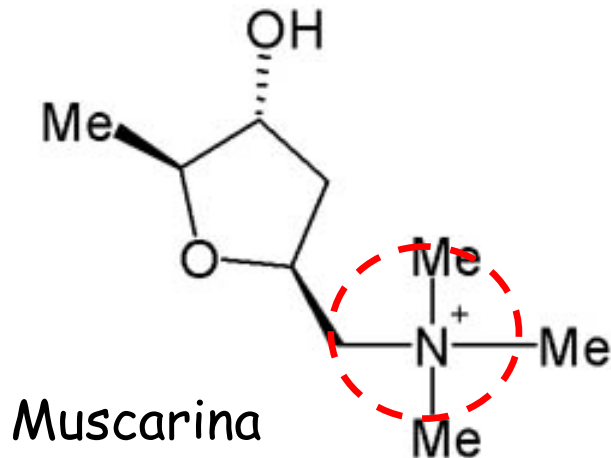
- Muscarina
- Pilocarpina
- Oxotremorina
- Nicotina



Relação Estrutura-Atividade Alcalóides

Alcalóides: substâncias de ocorrência natural, extraídas de plantas (etc.) e que possuem afinidade pelos receptores muscarínicos (ex.: **Muscarina**) ou Nicotínicos (ex.: **Nicotina**). Muscarina deu origem aos receptores M.

Estrutura: Mais complexa que ésteres. Muscarina = ACh (embora isenta de atividade nicotínica) e resistente hidrólise (**sem éster**). Possui grupo amônio 4o ou 3o.



- Ação prolongada
- 100x mais potente que ACh
- Não é hidrossolúvel; > efeito SNC

Efeitos Farmacológicos - Muscarina



Amanita muscaria.

Inocybe sp
Clitocybe sp

- ✓ Mimetiza as ações da ACh em músculo liso, cardíaco e glândulas (+ potente).
- ✓ Absorção: alta via TGI

Importância clínica:

- ❖ **Elevada** (envenenamento) - efeitos intensos = estimulação de nervos OS.
- ❖ Ex: miose, espasmo visual (acomodação), lacrimejamento, bradicardia, diarreia, cólica TGI, incontinência urinária (etc.)

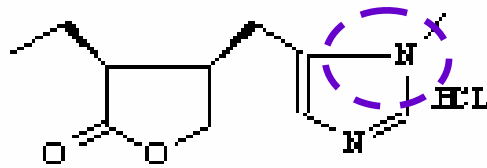


Relação Estrutura Atividade - Pilocarpina



Jaborandi
(*pilocarpus sp*)

Estrutura



FORMULA: $C_{11}H_{17}ClN_2O_2$

MOL. WEIGHT: 244,72

CAS: [54 - 71 - 7]

- ✓ # ACh
- ✓ Possui grupo amino terciário (base fraca)
- ✓ Possui anel imidazólico
- ✓ Hidrossolúvel



Efeitos Farmacológicos - Pilocarpina

- ✓ Ação predominantemente muscarínica (= ACh). Predominante em glândulas salivares e sudoríparas, olhos (> secreção).
- ✓ Efeito no coração, TGI e músculo liso < ACh.
- ✓ Ação central (cortical) = muscarina

Importância clínica:

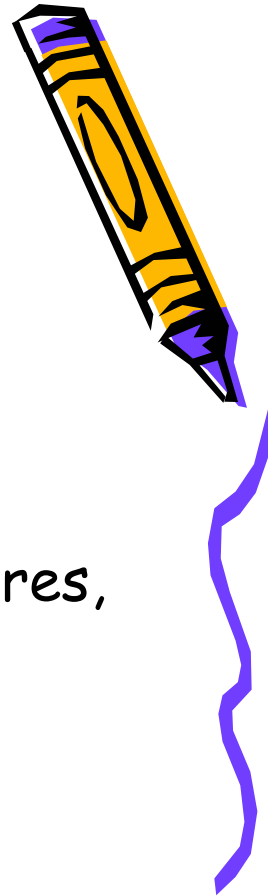
- ✓ Glaucoma - reduz PIO (*pilocar* - longa duração)
- ✓ Xerostomia
- ✓ Síndrome Sjogren

Efeitos Farmacológicos - Oxotremorina

❖ Origem:

- ✓ Alcalóide sintético (amina terciária)

❖ Farmacologia:



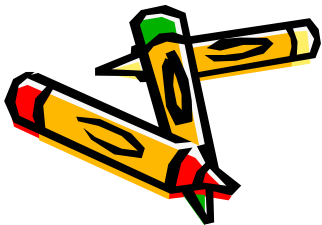
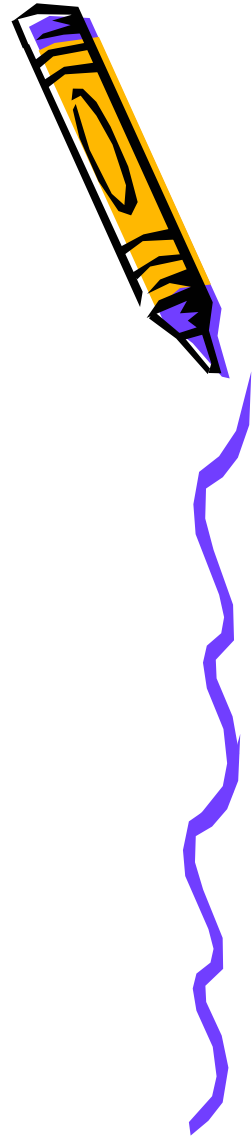
- ✓ Efeitos muscarínicos clássicos na periferia
- ✓ Ação central muito potente (cortical). Ex.: tremores, ataxia e espasticidade = sinais da doença de Parkinson.

Importância clínica:

- ✓ ferramenta farmacológica em estudos para desenvolvimento de drogas para o mal de Parkinson.

ARECOLINA

Alcalóide colinérgico,
porém não mais utilizado na
clínica e pesquisa.



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA

ALCALÓIDES

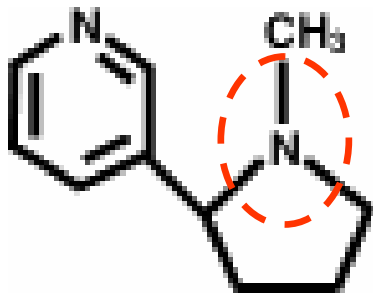
AGONISTAS NICOTÍNICOS

- Nicotina, Lobelina, Dimetilfenilpiperazínio (DMPP)

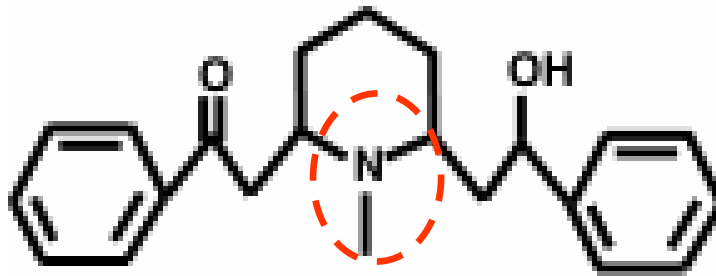
Relação Estrutura-Atividade

Agonistas Nicotínicos (estimulantes ganglionares)

Substâncias (alcalóides) de ocorrência natural (ex.: **nicotina**, **lobelina**) ou sintéticas (ex.: **DMPP**) que atuam seletivamente em receptores N autonômicos (PS e S), mas tb podem atuar em receptores Nm (> com).



Nicotina
(*Tabaco*)



Lobelina
(*Lobelina*)

- ✓ Ambas são aminas terciárias
- ✓ DMPP (amina quaternária **seletivo para rec N ganglionares**)

Efeitos Farmacológicos - Agonistas nicotínicos



NICOTINA

- ❖ Mimetiza as ações da ACh em receptores nicotínicos (gânglios)
 - ❖ - coração (efeitos Simp alternados c/PS)
 - ❖ - hipertensão
 - ❖ - náusea, vômito, diarreia
 - ❖ - bloqueio nervoso por despolarização
- ❖ Estimula receptores N (cels cromafins - Medula adrenal)
- ❖ Estimula receptores N em fibras sensoriais
- ❖ Estimula receptores Nm na placa terminal (fibras musculares). (ex. excitação e bloqueio JNM)

Efeitos Farmacológicos - Agonistas nicotínicos



NICOTINA

- ❖ Cigarro - causa estado de alerta
- ❖ Altas doses: tremor, vômito, estimulação do centro respiratório.
- ❖ Superdosagem: convulsão, coma e morte

Importância Clínica:

- ❖ Nenhum valor terapêutico, exceto *plasters* p/combate ao fumo
- ❖ Ferramenta farmacológica.
- ❖ Usado como inseticida

Agentes Colinomiméticos



```
graph TD; A[Agentes Colinomiméticos] --> B[Ação Direta]; A --> C[Ação Indireta]; C --> D[Inibidores da Colinesterase]; D --> E["Aminas 4 Carbamatos"]; D --> F[Organofosfatos];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a white box with a black border containing the text 'Agentes Colinomiméticos'. A vertical line descends from this box and splits into two horizontal lines. The left horizontal line leads to a white box with a black border containing 'Ação Direta'. The right horizontal line leads to a yellow box with a black border containing 'Ação Indireta'. From the bottom of the 'Ação Indireta' box, a vertical line descends and splits into two horizontal lines. The left horizontal line leads to a cyan box with a black border containing 'Aminas 4 Carbamatos'. The right horizontal line leads to a green box with a black border containing 'Organofosfatos'.

Ação Direta

Ação Indireta

Inibidores da
Colinesterase

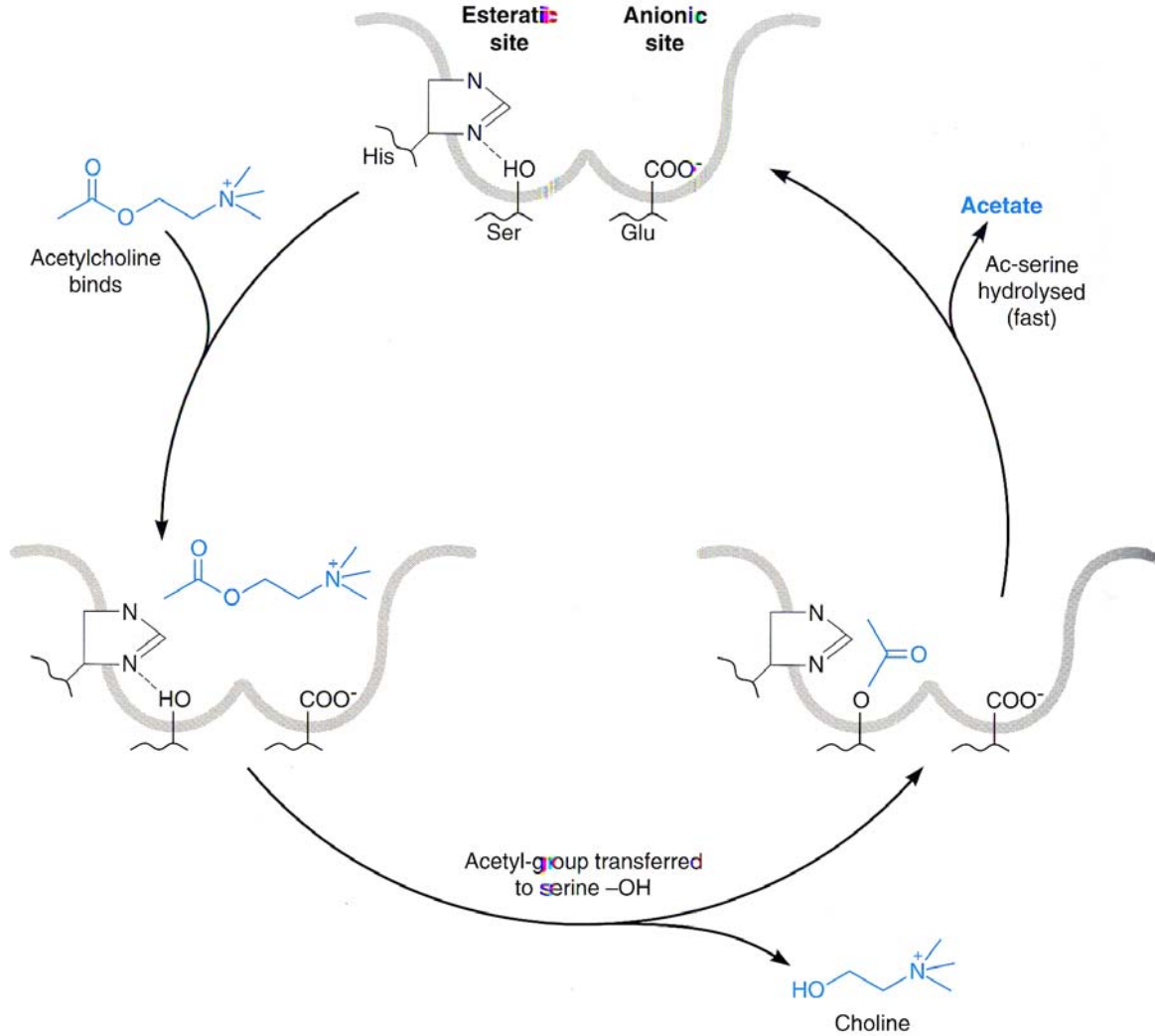
Aminas 4
Carbamatos

Organofosfatos

Cholinesterases: EXISTE 2 TIPOS:

Acetilcolinesterase: específica (relativamente) para ACh

Butirilcolinesterase (pseudocolinesterase, plasma colinesterase)



PROPRIEDADES DA ACETILCOLINESTERASE

Localização

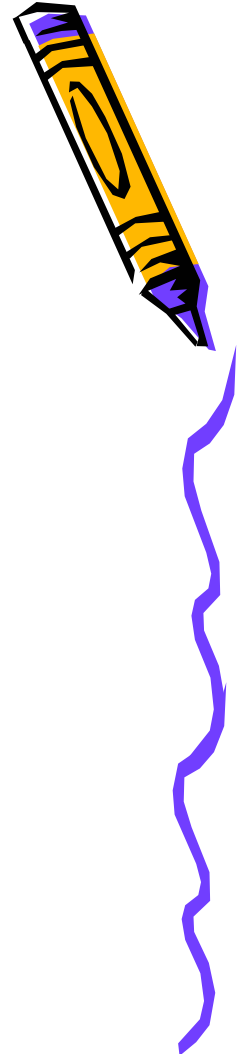
- ✓ Neurônios colinérgicos
- ✓ Sinapses colinérgicas
- ✓ JNM
- ✓ Células vermelhas

Substratos

- ✓ Ach - melhor
- ✓ Metacolina

Não são substratos

- ✓ Betanecol
- ✓ Carbacol
- ✓ Suxinilcolina



PROPRIEDADES DA BUTIRILCOLINESTERASE

Localização

- ✓ Plasma
- ✓ Fígado
- ✓ Células gliais e outros tecidos

Substratos

- ✓ Butilcolina (melhor)
- ✓ ACh
- ✓ Suxinilcolina
- ✓ Procaína (anestésico)

Não são substratos

- ✓ Metacolina
- ✓ Betanecol
- ✓ Carbacol

Outros nomes

- ✓ Pseudocolinesterase
- ✓ Esterase sérica
- ✓ Falsa colinesterase

ACETILCOLINESTERASE E BUTIRILCOLINESTERASE

- ❖ São inibidas por carbamatos e organofosfatos (inibidores de colinesterase).
- ❖ Inibição da colinesterase causa ações sinérgicas com metacolina, e aditivas com Betanecol e Carbacol.



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA (Inibidores da Colinesterase)

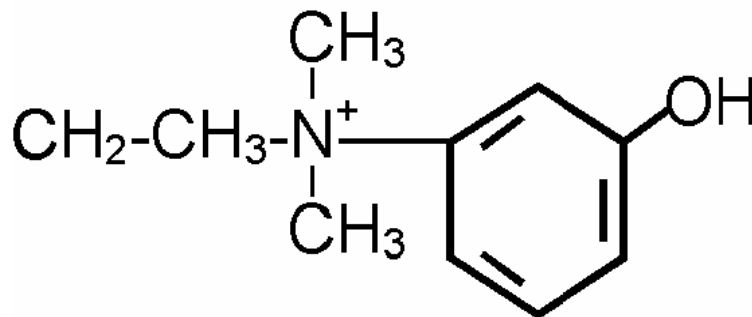


- AMINAS 4o. (ação curta; edrofônio)
- CARBAMATOS (ação média; neostigmina)

Reversíveis

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

(Edrofônio)

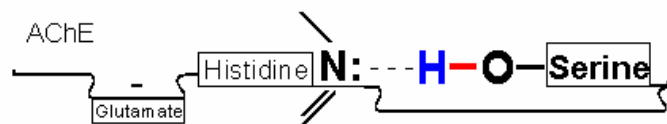
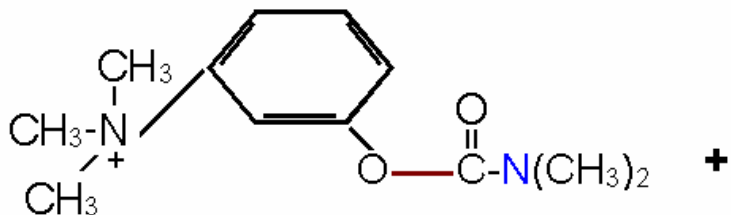
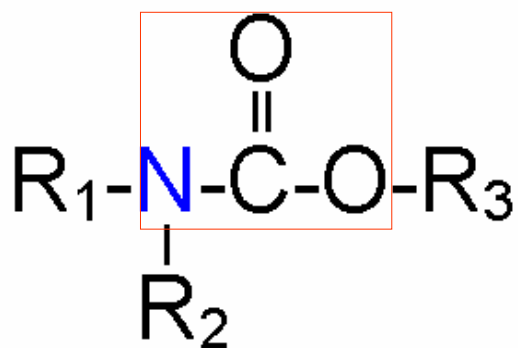


Efeitos farmacológicos/Relação Estrutura-atividade

- ❖ Grupo amino quaternário
- ❖ Ação rápida (ineficaz p/terapêutica)
- ❖ Principal local de ação (receptor Nm – JNM)
- ❖ Usos: diagnóstico de Miastenia Grave

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

(Carbamatos - ação média)



Neostigmina



Relação Estrutura-atividade

- ❖ Derivado do ácido carbâmico; possui radicais orgânicos (grupos R1 e R2) ou H
- ❖ Grupo R3 pode ser anel aromático, contendo amina terciária
- ❖ Como era de se esperar epal estrutura, são hidrossolúveis
- ❖ Local de ação: depende do composto pode ser receptores Nm ou Nn
- ❖ Ex.: Neostigmina, fisostigmina

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

(Carbamatos - ação média)



Efeitos Farmacológicos

- ❖ Promove acúmulo ACh nos receptores N e M (base da ação farmacológica e tóxica) = estimulação colinérgica nervos.
- ❖ Ação reversível da AChE (hs).
- ❖ Metabolizado no plasma pela esterases

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

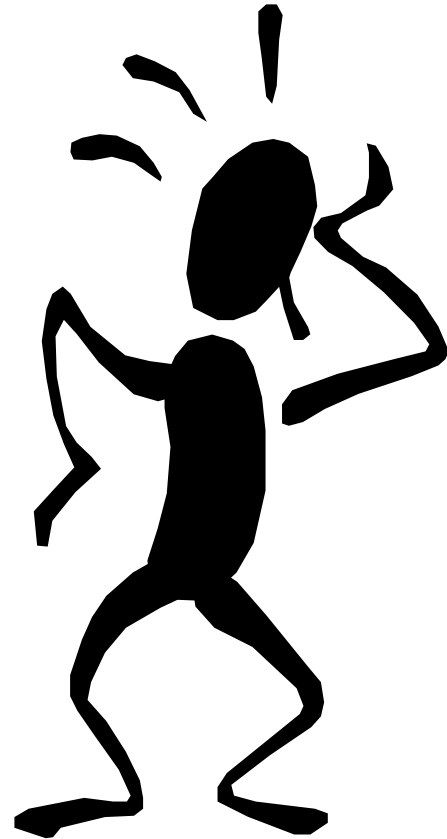
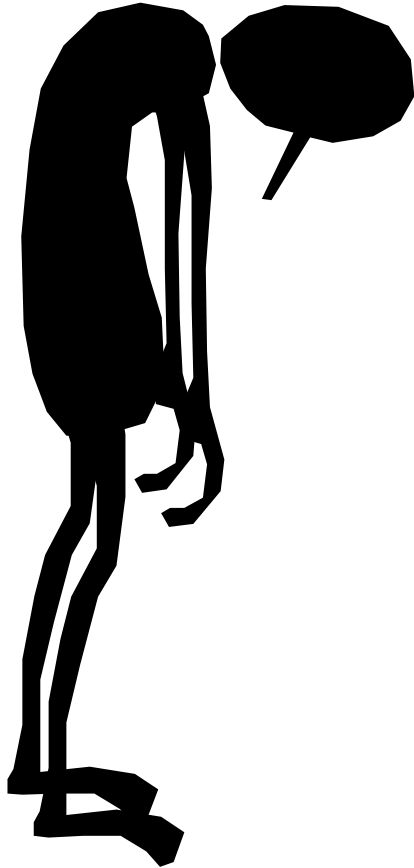
(Carbamatos - ação média)



Usos terapêuticos

- ❖ Glaucoma (ângulo aberto; **fisostigmina**).
- ❖ Atonia de bexiga (**neostigmina**)
- ❖ Intoxicação por anti-muscarínicos (atropina), anti-depressivos tricíclicos e fenotiazinas (**fisostigmina**).
- ❖ Miastenia grave (**neostigmina, ambemônio, piridostigmina**)
- ❖ Inseticida para piolho/lendias (**Carbaril**)
- ❖ Reverter bloqueio neuromuscular (i.v.; **neostigmina**)

15 Min - Break



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

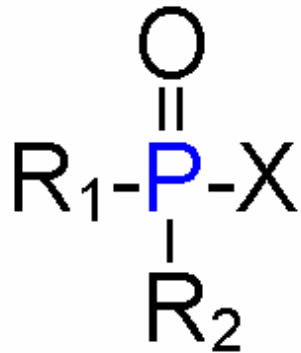
ORGANOFOSFATOS

- DIFLOS
- ECOTIOFATO
- PARATION
- SARIN, ETC.

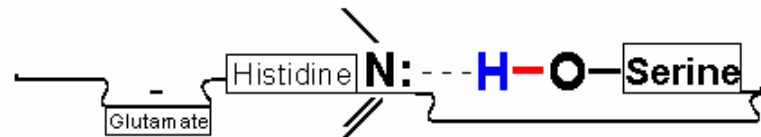
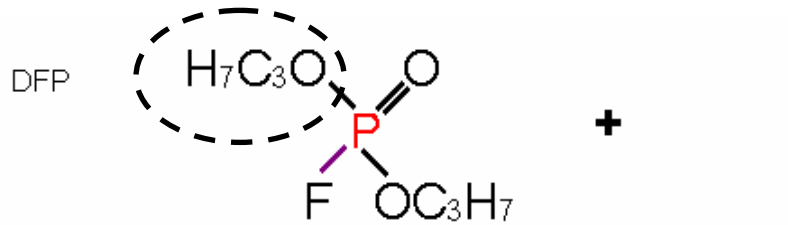


COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

(ORGANOFOSFATO - Irreversível)



DIISOPROPYLFLUOROPHOSPHATE (DFP)



Relação Estrutura-atividade

Possui grupos alcoxi (R1 e R2)

- ❖ Grupo X pode ser Flúor ou Isoflurato (exceto ecotiofato; amina 4)
- ❖ São compostos lipossolúveis
- ❖ Maioria desenvolvido como armas químicas (gás) e pesticidas
- ❖ Ação longa (ou irreversível – dias)
- ❖ Local de ação: junção PS pós-ganglionar
- ❖ Metabolizados pelas esterases plasmáticas (plasma e microssomas)

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA (ORGANOFOSFATO - Irreversível)

Efeitos farmacológicos/Usos clínicos

- ❖ Inibe AChE e Pseudocolinesterase.
- ❖ Promove acúmulo de Ach nos receptores Nn (base da sua toxicidade), mas as ações via receptores M tb contribuem.
- ❖ Tratamento glaucoma ângulo aberto - o acúmulo de ACh nos receptores N e M do músculo ciliar é base terapêutica (somente 2 compostos: ecotiofato e DFP).
- ❖ Inseticida (comumente causa efeitos tóxicos no homem) (Ex. **Paration**).
- ❖ Síntese de outras enzimas são necessárias (irreversível)

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA (ORGANOFOSFATO - Irreversível)

Efeitos tóxicos - Usos armas químicas (agentes nervosos)

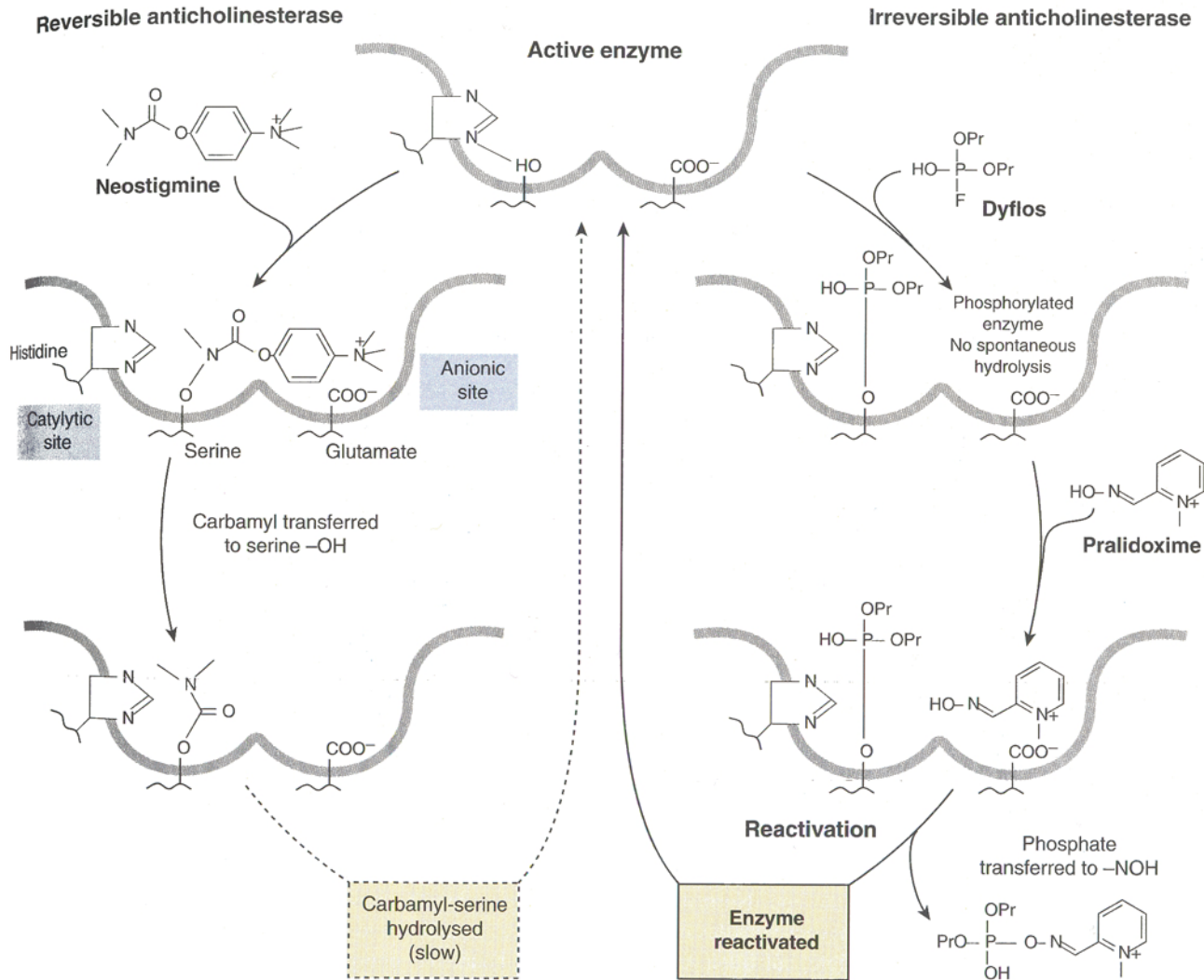
- ❖ Promove acúmulo de ACh receptores Nn (efeito estimulante no coração, glândulas e músculo liso) = envenenamento Muscarina
- ❖ Causa bradicardia e hipotensão (alguns casos taquicardia).
- ❖ Paralisia músculo esquelético - bloqueio por despolarização (acúmulo ACh na placa terminal). Diafragma para (morte).
- ❖ Tratamento; remoção do paciente do local exposto.
Administrar Atropina ou reativadores enzima (**Pralidoxima**).

'' Síndrome da guerra do Golfo''

Piridostigmina foi administrado como antídoto nos soldados para proteção contra o possível envenenamento com o gás do nervo (ex.: sarin - organofosforados).

Qual o mecanismo?

Pralidoxima: antídoto usado no envenenamento causado por inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase.



Reativadores de acetilcolinesterase



Pralidoxima

- ❖ O grupo (=NOH) possui alta afinidade pelo átomo P.
- ❖ Pralidoxima possui sítio nucleofílico que interage com o sítio fosforilado da enzima (AChE fosforilada).
- ❖ Altas doses de Pralidoxima podem inibir AChE.

ANTICOLINÉRGICOS

✓ antagonistas receptores muscarínicos, parassimpaticolíticos, antagonistas colinérgicos.

Referências

1- Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Edited by H. Richard Adams. 8th ed. (2000). Iowa State University Press/AMES.

2- Pharmacology. H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter. 4th ed. (1999). Churchill Livingstone.

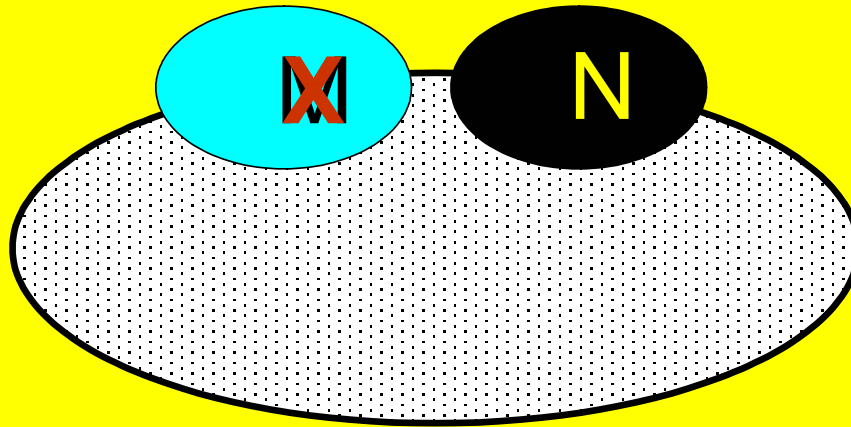
3- Farmacologia Moderna. Charles Craig, Robert E. Stitzel. 4th ed. Guanabara Koogan.

Protótipo = Atropina

Outros agentes anti-colinérgicos (ação direta) :

- ✓
- ✓ Hioscina (*Datura stramonium*)
- ✓ Homatropina
- ✓ Metonitrato de Atropina
- ✓ Ipatropium
- ✓ Pirenzepina
- ✓ Tropicamida
- ✓ Ciclopentolato
- ✓ Benzexol
- ✓ Benztropina

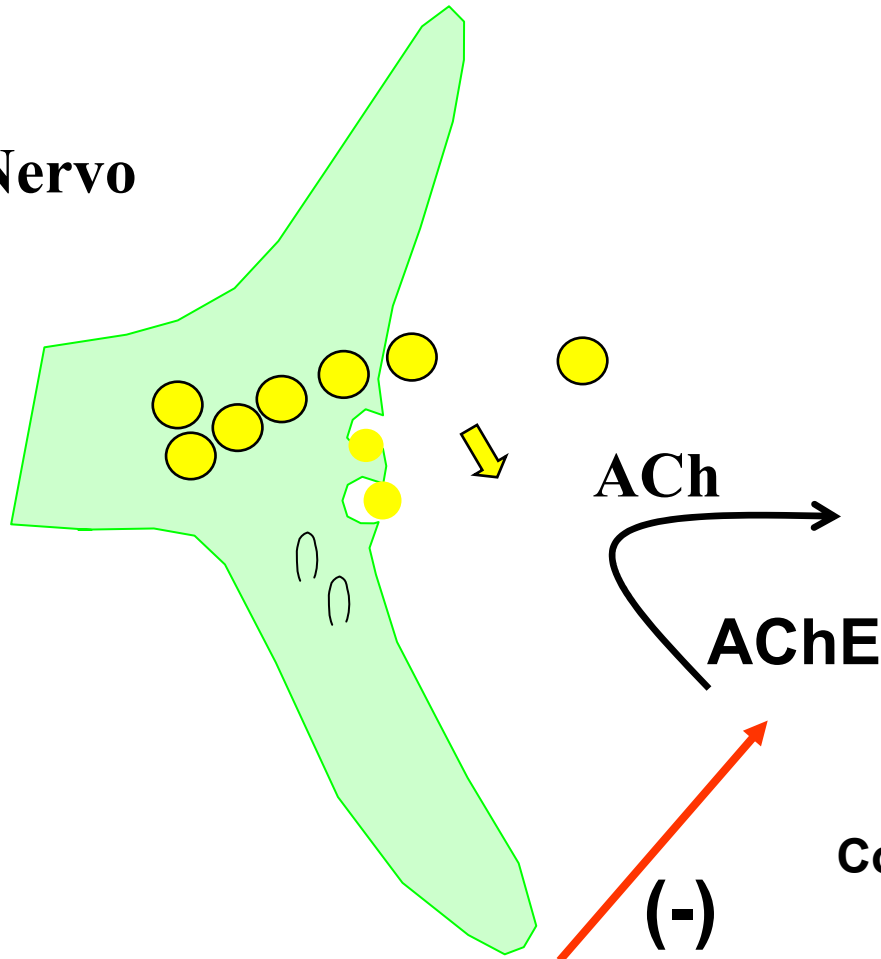
BLOQUEADORES RECEPTORES MUSCARÍNÍCOS



As ações nicotínicas da ACh permanecem

Drogas que interferem com ações da ACh

Nervo



Fisostigmina

Colina
+
acetato

ACh (+)
Carbacol (+)
Atropina (-)

ACh (+)
Nicot (+)
Curare (-)

Coração
TGI
Glânds

Gânglio
JNM



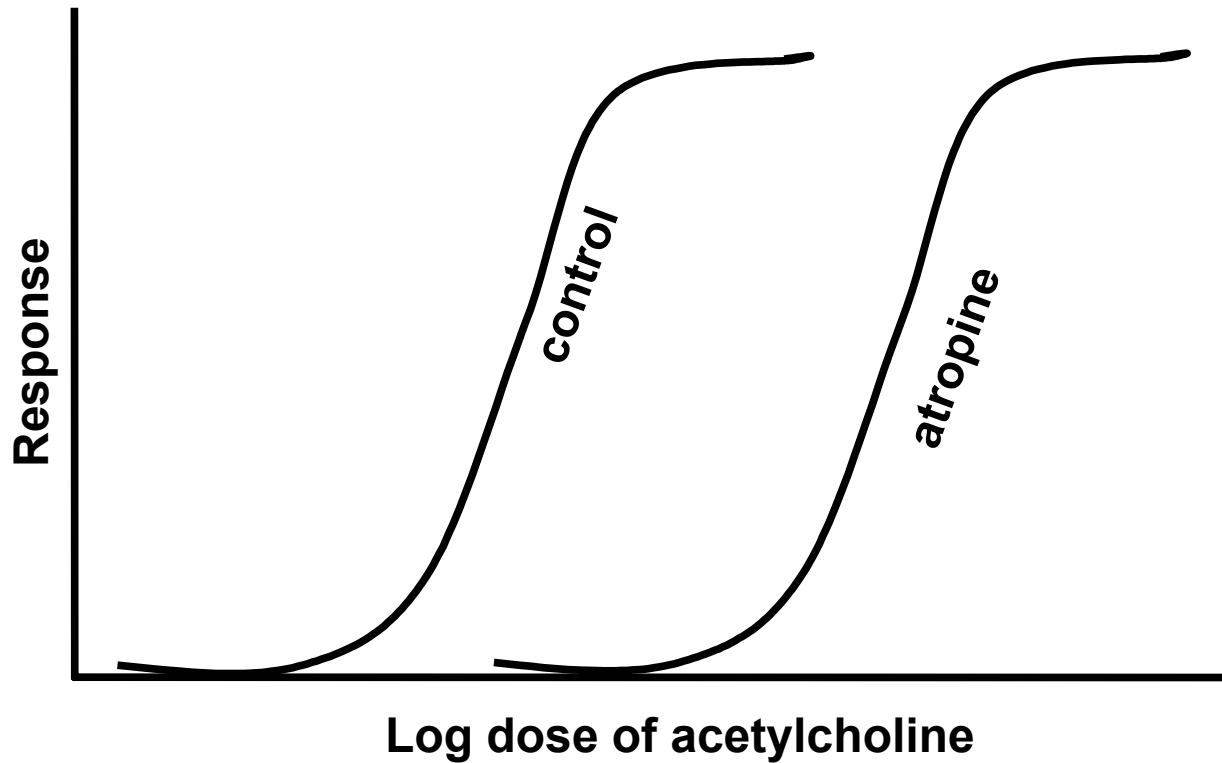
Ações Farmacológicas - ATROPINA

- ❖ Fonte: (*Atropa Belladonna*)
- ❖ Natureza química: Alcalóide
- ❖ Sítio ação: antagonista rec M colinérgico
- ❖ Tipo de bloqueio: competitivo

Indicações:

- ❖ Agente pré-anestésico (reduz secreções)
- ❖ Controla bradicardia, bloqueio cardíaco.
- ❖ Antídoto para agentes colinérgicos.
- ❖ Tratamento incontinência urinária.

Efeito da ACh na presença da Atropina



Atropina inibe competitivamente as ações da ACh

Ações Farmacológicas - IPRATRÓPIO

- ❖ Natureza química: amônio quaternário
- ❖ Nome comercial: Atrovent
- ❖ Sítio de ação: antagonista M colinérgico
- ❖ Administração: inalatória (local), não é absorvido v.o. e não atravessa a barreira hematoencefálica.

Indicação

- ❖ Tratamento broncoespasmo associado com doença pulmonar obstrutiva crônica (ex.: bronquite, enfisema).
- ❖ Reações adversas: taquicardia, palpitação, cefaléia, xerostomia, náusea, tosse, dispnéia etc.

Ações Farmacológicas - Escopolamina

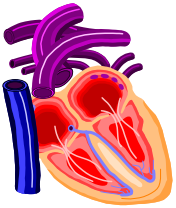
- ❖ Origem: *Datura stramonium*
- ❖ Nome comercial: Transderm Scop
- ❖ Natureza química; alcalóide (amina terciária)
- ❖ Sítio de ação: antagonista rec muscarínico

❖ Indicação

- ❖ Prevenção de náusea e anti-emético.

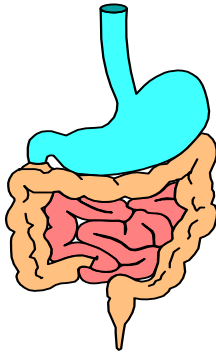
- ❖ Contra-indicação: glaucoma

Principais Efeitos Antagonistas muscarínicos



Taquicardia (M2)

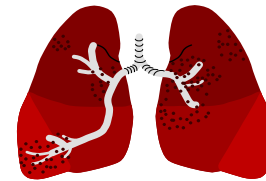
Relaxamento musculatura lisa visceral



intestino

bexiga

brônquios (M3)

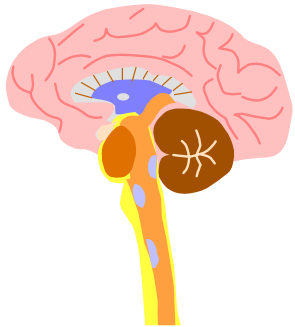


**(-) Secrecões exócrinas (lacrimar, salivar, gástrica)
(M3, M1)**

Principais Efeitos dos Antagonistas Muscarínicos

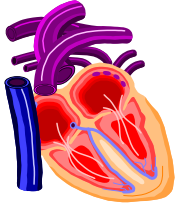
dilatação pupilas (midríase / paralisa acomodação)
relaxamento do músculo ciliar → ↑ PIO (M4)

SNC



- **excitatórios (atropina)**
- **depressores (hioscina)**
- **↓ reflexo vômitos (antieméticos)**
- **antiparkinsoniano**

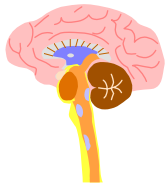
Usos Clínicos dos Antagonistas Muscarínicos



Tratamento de bradicardia (atropina)

**Oftálmico - dilatação pupilar (tropicamida
ciclopentolato)**

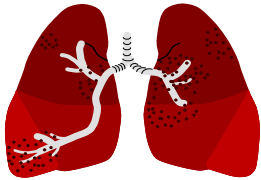
Neurológicos- cinestose (hioscina/escopolamina)



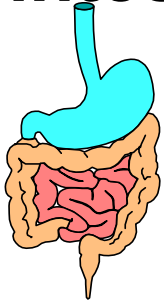
**- Parkinsonismo (benzexol
benzotropina)**

Usos Clínicos dos Antagonistas Muscarínicos

Respiratório - tratamento asma (ipratrópio)



Gastrointestinal ação entiespasmódica



↓ secreção gástrica (pirenzepina)

síndrome cólon irritável (diclomina)

Efeitos Adversos - Antagonistas Muscarínicos

❖ Inibição das secreções

❖ Taquicardia

❖ Midríase

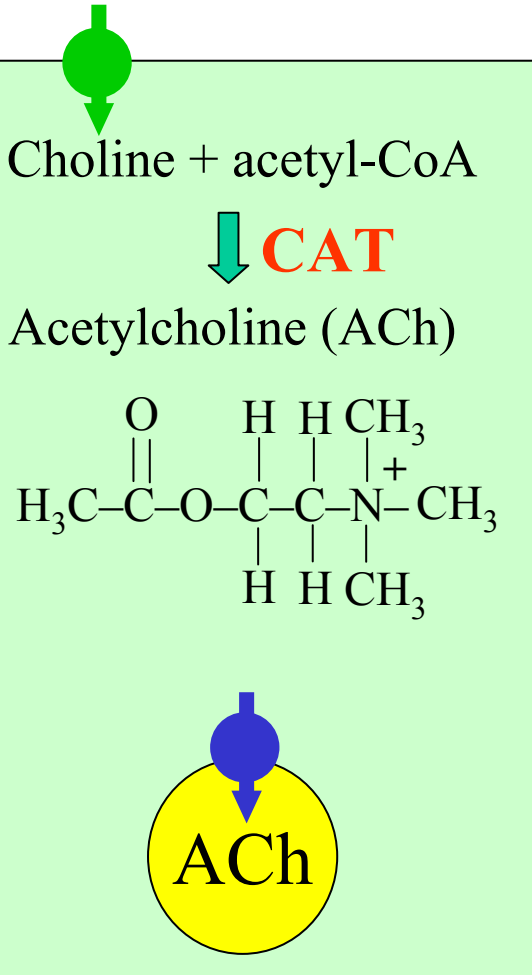
❖ SNC : excitação - atropina

❖ depressão e amnésia - hioscina

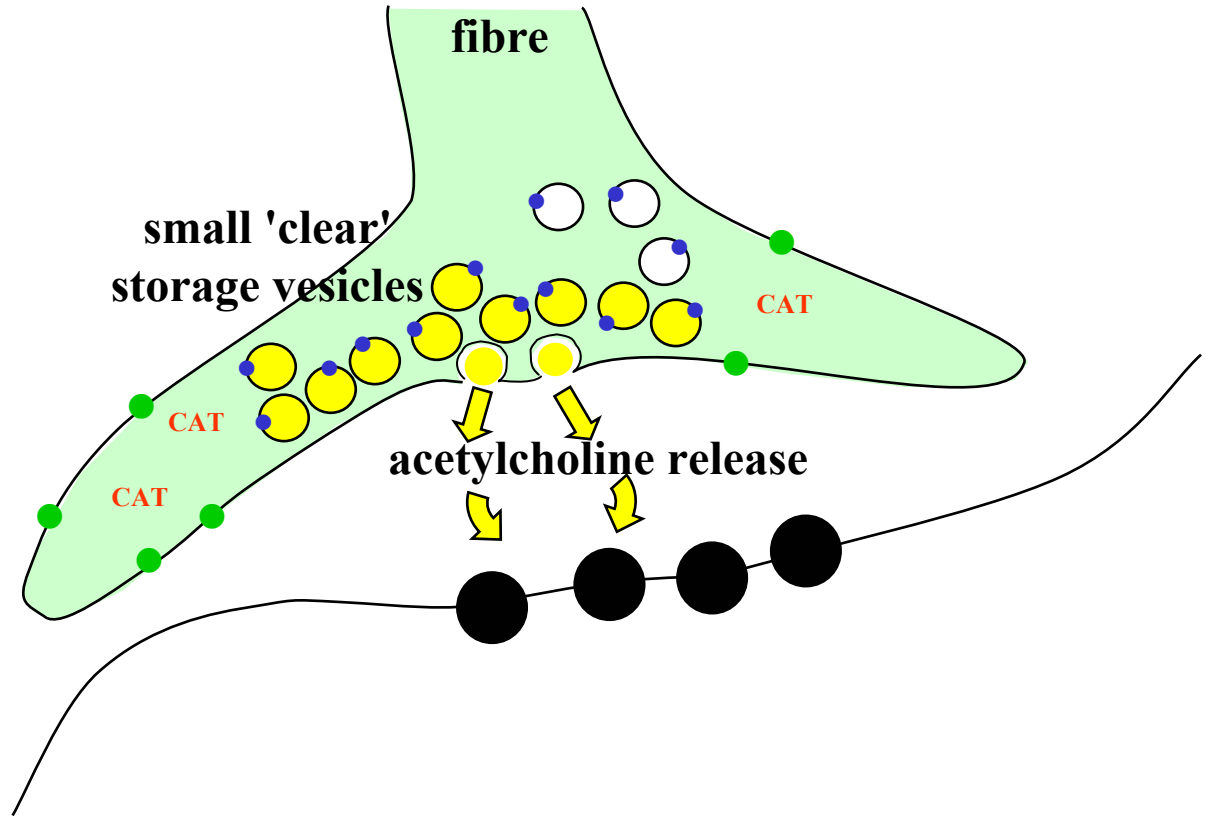
Bloqueadores ganglionares

Bloqueadores ganglionares e transmissão

extracellular
choline



preganglionic
autonomic nerve
fibre



↓ = acetylcholine carrier / transporter

Bloqueadores ganglionares e transmissão

extracellular

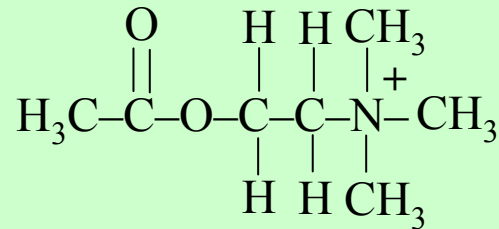
choline

 hemicholinium


Choline + acetyl-CoA

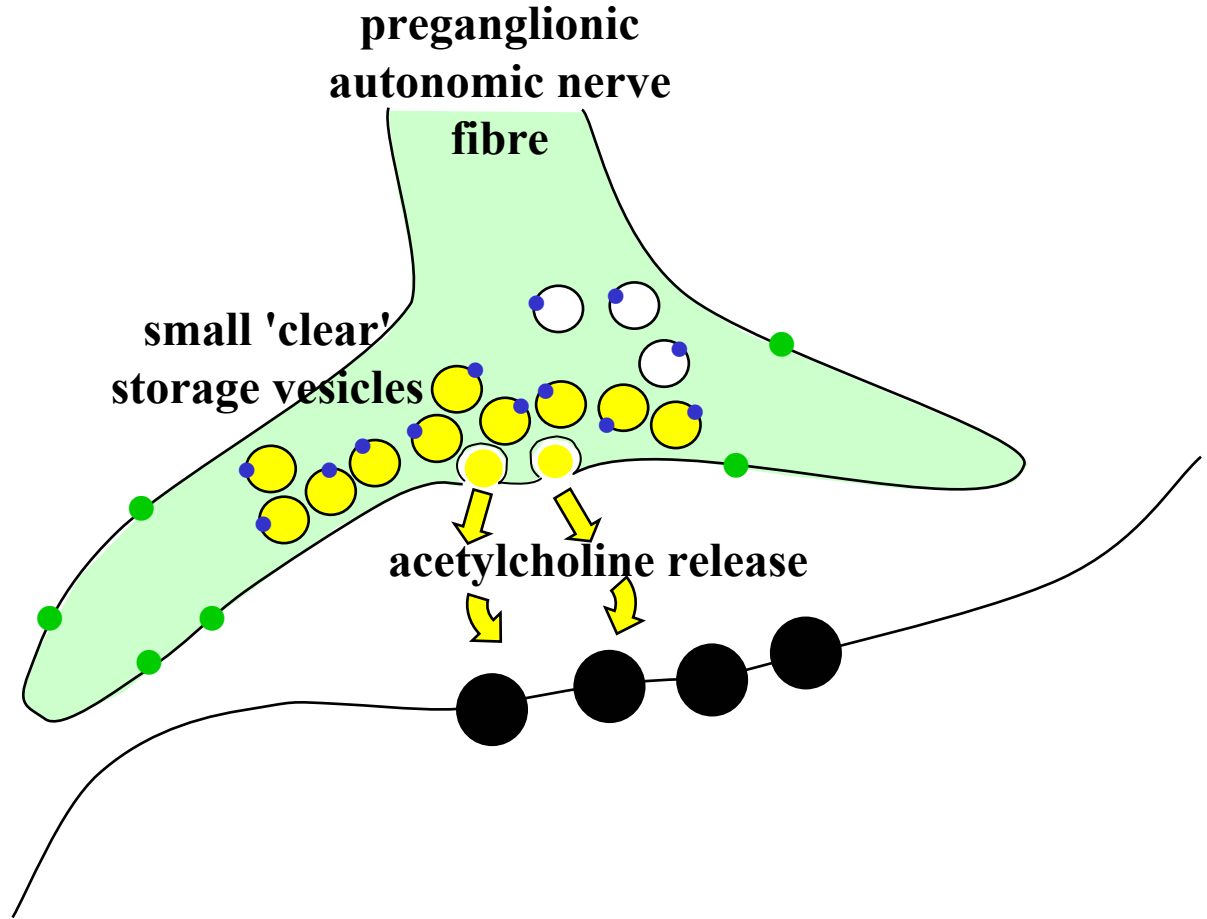
 **CAT**

Acetylcholine (ACh)



vesamicol

 **ACh**



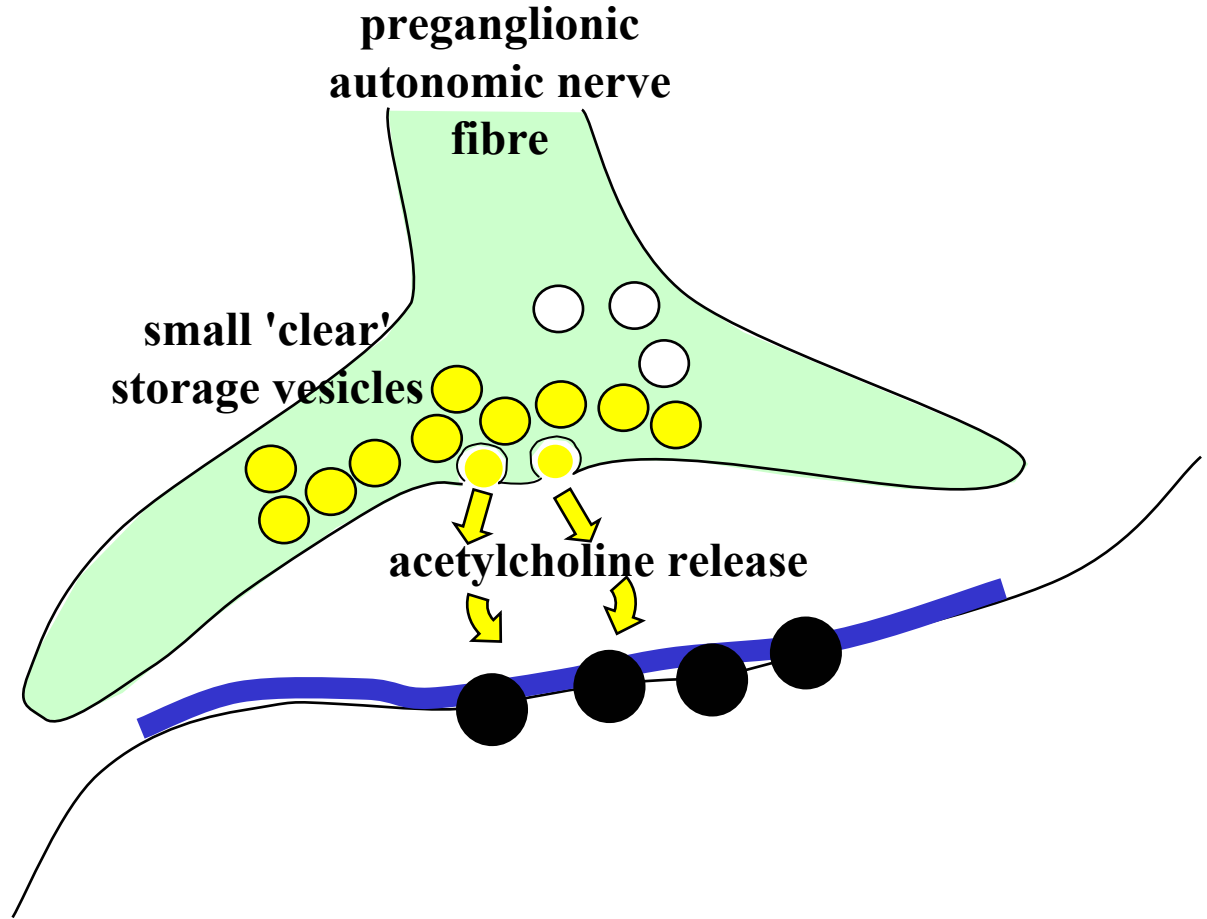
Bloqueadores ganglionares e transmissão

In the synapse;

Acetylcholine (ACh)

↓ **AChase**

Choline + acetate



AChase = acetylcholine esterase

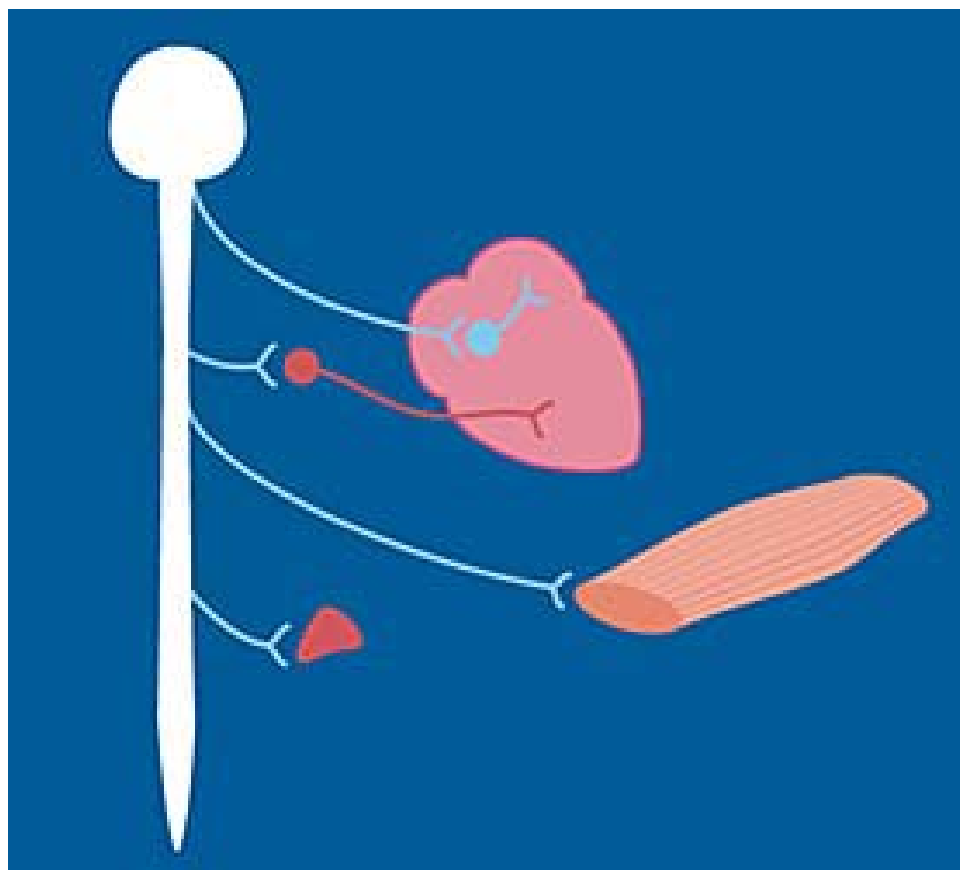
Usos clínicos – bloqueadores ganglionares (ex.: hexametônio)

- ❖ Praticamente obsoleto (efeitos disseminados).
- ❖ Emergência (crise hipertensiva).
- ❖ Hipotensão induzida (ex. cirurgias que necessitam ampla dissecação cutânea; plástica, oftálmica etc.).

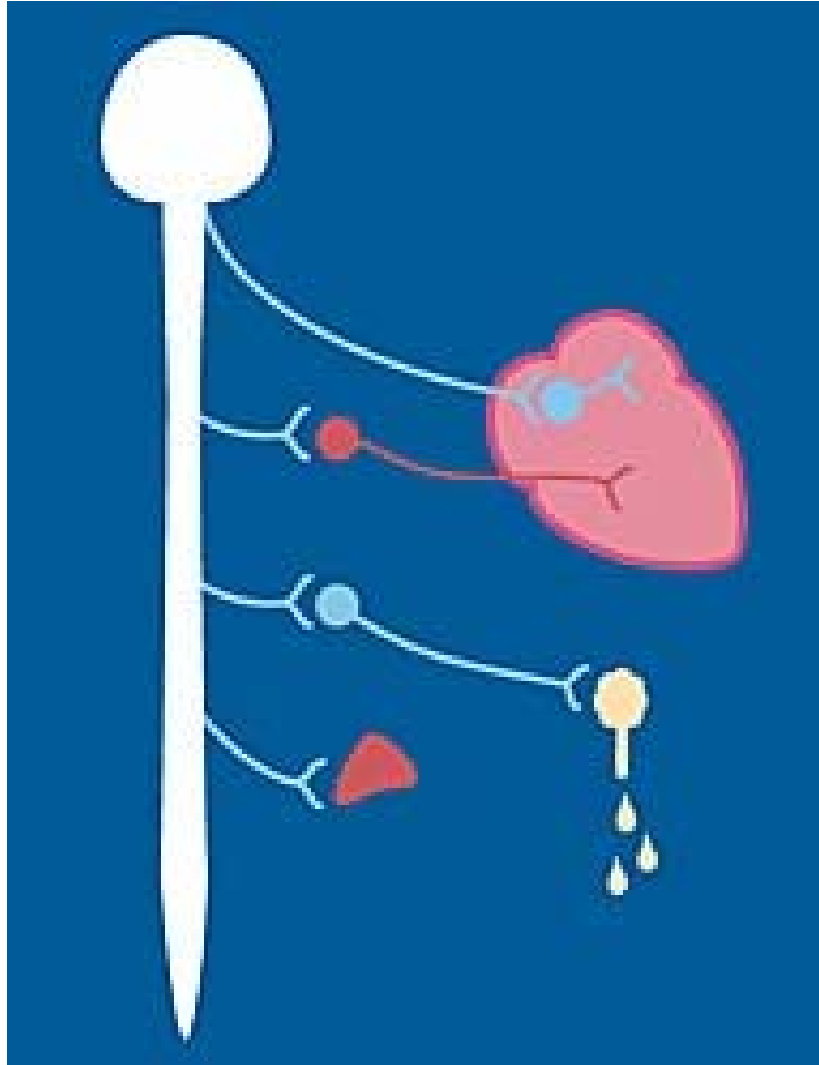
Resumo - Principais Funções do SNA Parassimpático

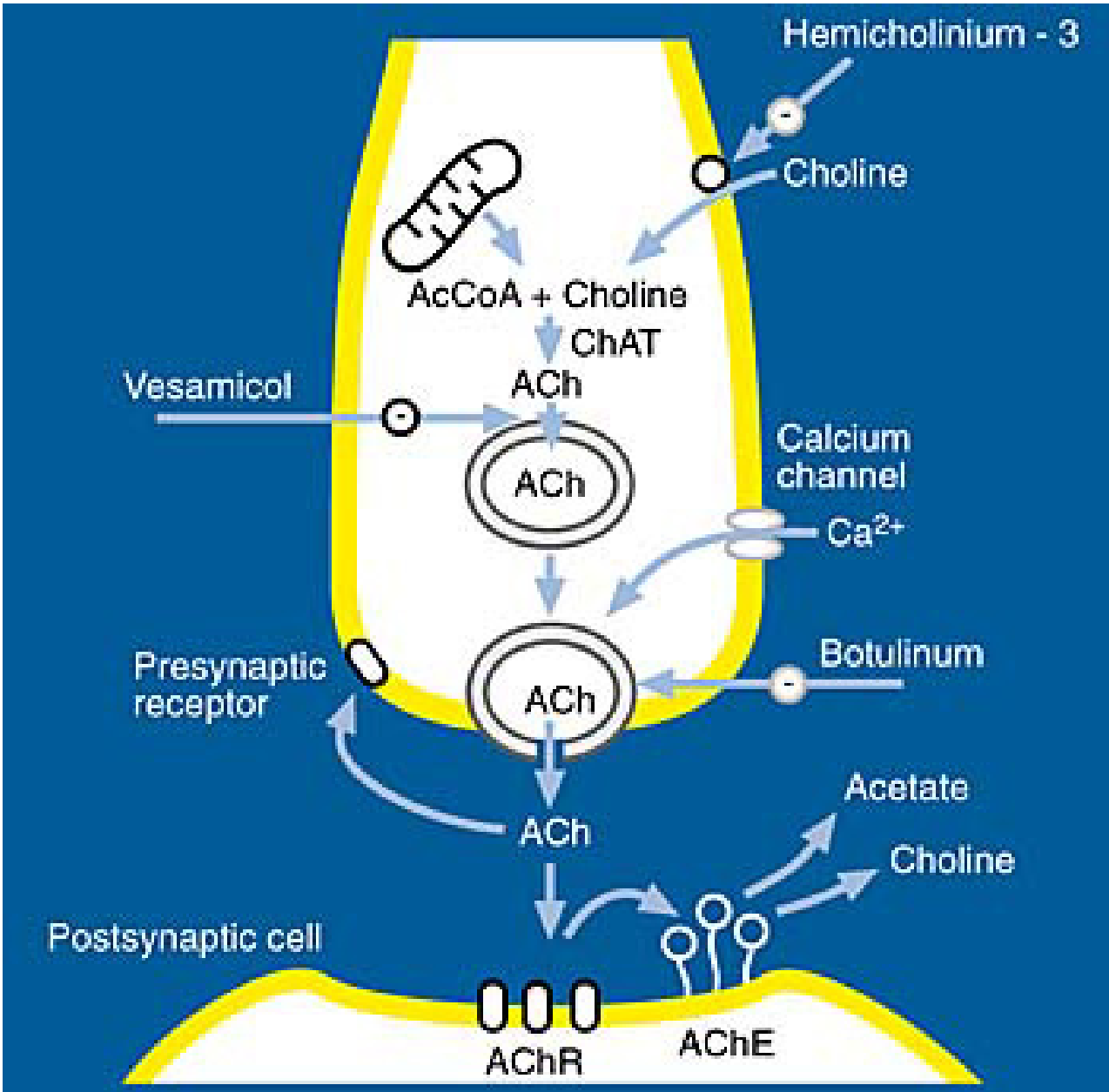
- Favorece a conservação de energia
- Reduz frequência cardíaca
- Promove secreção glandular
- Protege a retina do excesso de luz
- Promove o esvaziamento de cavidades
- Favorece descanso e reparação
- Antagoniza fisiologicamente o SNA Simpático

Receptores Nn



Rec M





Inervação Simpática (vermelha) e PS (verde) no coração

